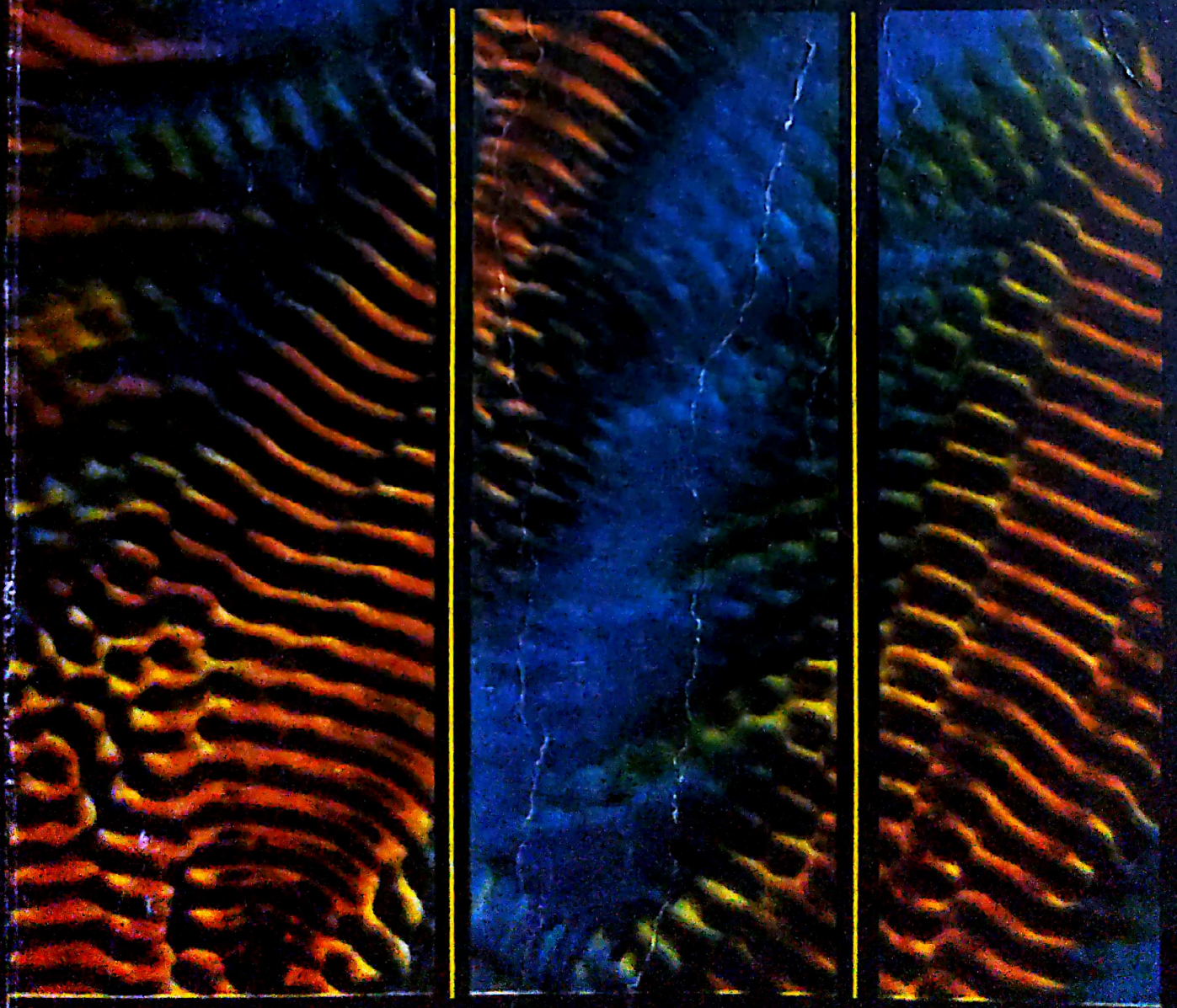
Maior medic ION URSEANU

Reumatismul adultului tînăr



EDITURA MILITARĂ

Scanned with OKEN Scanner

Maior medic ION URSEANU
doctor în medicină

Reumatismul adultului tînăr

Raționament clinic

Cu o prefață
de profesor doctor docent VICTOR CIOBANU,
președintele Societății române de reumatologie

EDITURA MILITARĂ, BUCUREȘTI, 1978

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Prefață 13

I. *Introducere* 15

Clasificarea bolilor reumatismale întîlnite la adultul tînăr 19

II. *Scurtă actualizare a noțiunilor de anatomie și fiziologie articulară* 23

1. Membrana sinovială 23
2. Lichidul sinovial 25
3. Cartilajul articular 27

III. *Complementul* 29

IV. *Tratamentul general al bolilor reumatismale* 34

A. Farmacologia drogurilor antireumatismale 34

1. Antiinflamatoare-antalgice nesteroide 34
2. Corticoterapia 43
3. Sărurile de aur 50
4. Antipaludicele de sinteză 52

B. Terapia de modulare a răspunsului imun 53

1. Imunodepresoare 55
2. Imunostimulatoare 61

C. Tratamentul chirurgical în reumatologie 62

D. Sinoviortezele 63

V. *Bolile reumatismale inflamatorii* 70

A. Reumatismul articular acut 70

B. Poliartrita reumatoidă 88

C. Spondilartrita anchilopoietică 130

D. Sindromul Reiter 146

E. Reumatismul psoriazic 151

F. Reumatisme asociate bolilor inflamatorii intestinale . . 156

G. Sindromul Behçet 159

VI. *Bolile reumatismale secundare infecțioase și artritele bacteriene* 166

1. Reumatismul scarlatinos 166
2. Reumatismul poststreptococic subacut 167
3. Oligoartrita postanginoasă 168

Scanned with OKEN Scanner

4. Reumatismul infecţiei de focar 168
5. Manifestări articulare în cursul unor boli infecţioase 168
6. Artritele septice 171
7. Artrita gonococică 172
8. Artrita tuberculoasă 175

VII. *Bolile de colagen cu manifestări reumatismale* 178
A. Lupusul eritematos sistemic 178
B. Sclerodermia difuză 196
C. Poliarteritele necrozante şi alte vasculite colagenotice 207
D. Dermatomiozita şi polimiozitele 219

VIII. *Bolile reumatismale abarticulare* 225
1. Periartrita scapulo-humerală 225
2. Sindromul algodistrofic umăr-mînă 229
3. Tendinite, tenosinovite şi bursite 230
4. Sindromul tunelului carpian 232
5. Sindromul Tietze 234

IX. *Osteocondrozele juvenile* 236

X. *Guta articulară* 240

XI. *Artropatia hemofilică* 251

XII. *Osteoartropatia hipertrofiantă pneumică* 253

XIII. *Raţionamentul clinic* 255
A. Pacientul polialgic reumatic 255
B. Gonartrita izolată a adultului tînăr 259
C. Umărul dureros 264
D. Lombalgia tînărului 268

Bibliografie 273

Scanned with OKEN Scanner

CONTENTS

I. *Introduction* 15

Classification of the rheumatic diseases in the young adult 19

II. *Brief bringing up to date of the notions of articular anatomy and physiology* 23

1. The synovial membrane 23
2. The synovial liquid 25
3. The articular cartilage 27

III. *The compplement* 29

IV. *The general treatment of the rheumatic diseases* . . . 34

A. Pharmacology of the antirheumatic drugs 34
1. Non-steroid anatalgic anti-inflammatory drugs . . . 34
2. Cortico-therapy 43
3. Gold salts 50
4. Anti-paludal drugs of synthesis 52

B. The patterning therapy of the immune response . . . 53
1. Immunosuppressors 55
2. Immunostimulators 61

C. The surgical treatment in rheumatology 62

D. Synoviorteses 63

V. *The inflammatory rheumatic diseases* 70

A. The acute articular rheumatism 70

B. The rheumatoid arthritis 88

C. The ankylopoetic spondilarhritis 130

D. The Reiter syndrome 146

E. The psoriasic rheumatism 151

F. Rheumatisms associated with the intestinal inflammatory diseases 156

G. The Behçet syndrome 159

VI. *The infectious secondary rheumatic diseases and the bacterial arthrites* 166

1. The scarlatinal rheumatism 166
2. The sub-acute post-streptococcic rheumatism . . . 167
3. The post-anginal oligoarthritis 168

Scanned with OKEN Scanner

4. The rheumatism of focal infection 168
5. Articular manifestations within the course of some infectious diseasses 168
6. The septic arthrites 171
7. The gonococcic arthritis 172
8. The tuberculous arthritis 175

VII. *The collagen diseases with rheumatic manifestations* . . 178
A. The systemic lupus erythematosus 178
B. The diffuse sclerodermia 196
C. The necrosant polyarterites and other collagenotic vasculites 207
D. The dermatomyositis and the polymyositis 219

VIII. *The abarticular rheumatic diseases* 225
1 .The scapulo-humeral periarthritis 225
2. The shoulder-hand algodistrophic syndrome . . . 229
3. Tendinites, teno-synovites, and bursites 230
4. The syndrome of the carpian tunnel 232
5. The Tietze syndrome 234

IX. *The juvenile osteocondroses* 236

X. *The articular gout* 240

XI. *The haemophylic arthropathy* 251

XII. *The pneumonic hypertrophiant osteoarthropathy* . . . 253

XIII. *Clinical interpretation* 255
A. The rheumatic polyalgic patient 255
B. The isolated gonarthritis of the young adult 259
C. The painful shoulder 264
D. The youngster's lombalgia 268

Bibliography 273

Scanned with OKEN Scanner

SUMARIO

I. *Introduccion* 15

La clasificación de las enfermedades encontradas en el adulto joven 19

II. *Breve actualización de las nociones de anatomia y fisiologia articulares* 23

1. La membrana sinovial 23
2. El liquido sinovial 25
3. El cartilago articular 27

III. *El complemento* 29

IV. *El tratamento general de las enfermedades reumáticas* . . 34

A. La farmacología de las drogas anti-reumáticas . . . 34

1. Drogas anti-inflamadores antálgicas no-esteroides . . 34
2. La corticoterapía 43
3. Las salsas de oro 50
4. Las antipalúdicas de síntesis 52

B. La terapia de modelacion de la respuesta immune . . 53

1. Immuno-depresores 55
2. Immuno-estimuladores 61

C. El tratamiento cirúrgico en reumatología 62

D. Las sinoviortesis 63

V. *Las enfermedades reumáticas inflamadores* 70

A. El reumatismo articular agudo 70
B. La poliartritis reumatoida 88
C. La espondilartritis anquilopoética 130
D. El síndromo Reiter 146
E. El reumatismo psoriásico 151
F. Reumatismos asociados con las enfermedades inflamadores intestinas 156
G. El síndromo Behçet 159

VI. *Las enfermedades reumáticas segundares contagiosas y las artritis bacteriales* 166

1. El reumatismo escarlatinoso 166
2. El reumatismo post-estreptocócico 167

Scanned with OKEN Scanner

3. La oligartritis post-anginal 168
4. El reumatismo de la infección de focos . . . 168
5. Manifestaciones articulares en el curso de unas enfermedades contagiosas 168
6. Las artritis sépticas 171
7. La artritis gonocócica 172
8. La artritis tuberculosa 175

VII. *Las enfermedades de colageno con manifestaciones reumaticas* 178
A. El lupus eritematoso sistémico 178
B. La esclerodermia difusa 196
C. Las poliarteritis necrosantes y otras vasculitis colagenócicas 207
D. La dermatomiositis y las polimiositis 219

VIII. *Las enfermedades abarticulares* 225
1. La periartritis escápulo homre 225
2. El síndromo algodistrófico homre-mano 229
3. Tendinitis, tenosinovitis y bursitis 230
4. El síndromo del túnel carpiano 232
5. El síndromo Tietze 234

IX. *Las osteocondrosis juveniles* 236

X. *La gota articular* 240

XI. *La artropatia hemofilica* 251

XII. *La artropatia hipertrofiante pneúmica* 253

XIII. *El razonamiento clínico* 255
A. El paciente poliálgico reumático 255
B. La gnoartritis aislada del adulto joven 259
C. El húmero doliente 264
D. La lombalgía del joven 268

Bibliografia 273

SOMMAIRE

I. *Introduction* 15

Classification des maladies rhumatismales de l'adulte jeune 19

II. *Bref actualisation de notions d'anatomie et phisiologie articulaire* 23

1. La membrane synoviale 23
2. Le liquide synovial 25
3. Le cartilage articulaire 27

III. *Le complement* 29

VI. *Le traitement general des maladies rhumatismales* . . . 34

A. La pharmacologie des drogues anti-rhumatismaux . . 34

1. Les antiinflamatoires antalgiques nonstéroides . . 34
2. La corticothérapie 43
3. Les sels d'or 50
4. Les antipaludiques de synthèse 52

B. La therapeutique de modulation de la reponse immune 53

1. Immunodépresseurs 55
2. Immunostimulateurs 61

C. Le traitement chirurgical en rhumatologie 62

D. Les synoviortheses 63

V. *Les maladies rhumatismales inflamatoires* 70

A. Le rhumatisme articulaire aigu 70

B. La polyarthrite rhumatoide 88

C. La spondilarthrite ankylosante 130

D. Le syndrome de Reiter 146

E. Le rhumatisme psoriasique 151

F. Les rhumatismes associes a des affections inflammatoires du tube digestiff 156

G. Le syndrome de Behçet 159

VI. *Les maladies rhumatismales secondaires a infections et les arthrites bacteriennes* 166

1. Le rhumatisme scarlatineux 166
2. Le rhumatisme poststreptococique sous-aigu . . . 167

Scanned with OKEN Scanner

3. Oligoarthrite postanginnale 168
4. Le rhumatisme de l'infection focale 168
5. Manifestations articulaires au cours des certaines maladies infectieuses 168
6. Les arthrites septiques 171
7. L'arthrite gonococique 172
8. L'arthrite tuberculeuse 175

VII. *Les maladies de collagene avec manifestations rhumatismales* 178
A. Maladie lupique systemique 178
B. Sclerodermite difusse 196
C. Polyarterites necrosantes et autres vasculites collagenotiques. 207
D. Dermatomiosite et polymiosites 219

VIII. *Les maladie rhumatismales abarticulaires* 225
1. La périarthrite scapulo-humérale 225
2. Le syndrome algo-distrofique épuale-main . . . 229
3. Les tendinites, tenosynovites et bursites . . . 230
4. Le syndrome du canal carpien 232
5. Le syndrome de Tietze 234

IX. *Les osteochondroses juveniles* 236

X. *La goutte articulaire* 240

XI. *L'arthropathie hemofilique* 251

XII. *Osteoartheropathie hyperthrophique pneumique* 253

XIII. *Rationnemment clinique* 255
A. Le malade polyalgique en rhumatologie 255
B. La gonarthrite isolèe de l'adulte jeune 259
C. L'épaule douloureuse 264
D. La lombalgie du jeune 268

Bibliographie 273

PREFAȚĂ

Bolile reumatice ocupă un loc de frunte în statisticile referitoare la morbiditatea cu incapacitate temporară sau definitivă de muncă. Această realitate a făcut ca Organizația Mondială a Sănătății să consacre anul 1977 combaterii afecțiunilor reumatice, subliniindu-se astfel dimensiunea social-economică a acestor îmbolnăviri. Pe de altă parte, este știut că în ultimele decenii s-au înregistrat progrese remarcabile în cunoașterea bolilor reumatice în general, a celor inflamatorii în special. Dealtminteri, avîntul cercetărilor în domeniul modern al imunopatologiei se întemeiază în bună măsură pe cercetările de mare amploare întreprinse asupra mecanismelor de producere a inflamației țesutului conjunctiv.

Dacă patologia reumatică a populației mature și vîrstnice este dominată de formele degenerative ale suferințelor locomotorii, cea a vîrstei tinere este precumpănitor inflamatoare.

Iată de ce elaborarea unei lucrări cuprinzătoare despre reumatismul adultului tînăr se înscrie în actualitate și răspunde unei nevoi stringente de informare a unui public medical larg.

Îmi este deosebit de plăcut să constat că răspunderea acestui demers aparține unui distins elev, care s-a consacrat cu pasiune și pricepere acestui domeniu. Doctorul Ion Urseanu folosește în întocmirea acestei cărți nu numai o informație întinsă și modernă, ci și o experiență bogată și privilegiată, circumstanțe particulare îngăduindu-i să îngrijească un mare număr de bolnavi tineri. Aceasta explică autoritatea

Scanned with OKEN Scanner

cu care abordează reumatismul cardio-articular și spondilita anchilopoietică.

Cu spirit metodic și discernămînt critic el ameliorează clasificarea românească a bolilor reumatice și abordează fiziopatologic terapia reumatismelor inflamatorii, domeniu în care are meritul unei cunoașteri superioare a sinoviortezei. Informat la zi, conferă complementului seric un capitol cuprinzător și clar și nu omite din arsenalul terapeutic achiziția cea mai recentă, imunomodularea. Personalitatea cărții este marcată de spiritul clinic în care este prezentat raționamentul diagnostic, de efortul izbutit de sinteză a unui vast aparat bibliografic și de stilul limpede ce decurge dintr-o înțelegere adîncă a materialului mînuit.

Sînt convins că apariția acestui volum va stîrni interesul pe care îl merită și că va contribui la instruirea studenților și medicilor în folosul îmbunătățirii cunoașterii și mai ales combaterii bolilor reumatice în țara noastră.

În final aș dori să folosesc acest prilej pentru a aprecia în chip deosebit strădania lăudabilă a Editurii militare de a fi inclus în planul său editorial lucrări de incontestabilă valoare realizate de medici militari cu prestigiu recunoscut.

Prof. dr. docent VICTOR CIOBANU
Președintele Societății române de reumatologie

București, iunie 1978

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

Bolile reumatismale ocupă un loc deosebit în preocupările medico-sociale ale tuturor ţărilor datorită răspîndirii lor universale, frecvenţei notabile cu care afectează grupe diferite de vîrstă, suferinţei subiective, invalidării temporare sau definitive şi — prin aceasta — determinării unor îndelungate concedii medicale.

În ţara noastră interesul pentru studiul bolilor reumatice este ilustrat de munca de pionierat a unor iluştri înaintaşi (D. Danielopolu), de întocmirea unei clasificări clinico-patogenice a reumatismelor cu utilitate practică contemporană (N. Lupu — 1963), de înfiinţarea şi dezvoltarea unei reţele de asistenţă reumatologică (I. Stoia) şi de munca actuală didactică, publicistică şi de cercetare clinico-terapeutică desfăşurată de colective numeroase de medici sub conducerea tovarăşilor V. Ciobanu, R. Nestor, C. G. Dimitriu, Şt. Suţeanu, N. Elian, T. Boloşiu ş.a.

Dacă bolile reumatismale degenerative ale vîrstnicului sînt încă, din păcate, privite ca o fatalitate legată de fenomenul îmbătrînirii, reumatismele inflamatorii ale tînărului prezintă o importanţă deosebită prin urmările patogenice şi consecinţele sociale ale suferinţelor. Aceste preocupări au determinat acţiuni conştiente şi energice în profilaxia primară şi secundară a reumatismului articular acut, prin mijloace medicale şi sociale, astfel încît incidenţa valvulopatiilor cardiace invalidante a scăzut evident.

Scanned with OKEN Scanner

La grupa de vîrstă a adulților tineri (17—40 de ani) asistăm în prezent la înmulțirea progresivă a bolilor de colagen (poate prin ameliorarea posibilităților de diagnosticare) și a bolilor reumatismale de graniță, intricate, necesitînd lungi perioade de observație pînă la conturarea tabloului clinic tipic. Prin studiul bolilor reumatismale inflamatorii întîlnite mai frecvent la adulții tineri, medicina ultimilor decenii a făcut progrese importante în etiopatogenie (posibilitatea existenței virusurilor „lente", bolile autoimune, inflamația enzimatică) și în terapeutică (imunodepresia, corticoterapia). Aceste progrese aplicabile cunoașterii și îngrijirii bolnavilor tineri cu afecțiuni reumatismale au deschis perspectiva vindecării sau stabilizării unor boli considerate pînă nu de mult incurabile, printre ele: poliartrita reumatoidă, spondilartrita anchilopoietică, lupusul eritematos sistemic.

Avem convingerea că reumatologia, ramură importantă a medicinei interne, va parcurge în continuare etapele fundamentării etiologice prin aportul virusologiei, imunologiei, biofizicei medicale și biochimiei, ultimele două revenind într-un plan apropiat odată cu studiul oligoelementelor și a comportării celulei normale și patologice într-un cîmp electrobiochimic.

Prezenta carte își propune să reprezinte o contribuție la actualizarea noțiunilor fundamentale de etiopatogenie a principalelor boli reumatice inflamatorii, ocupîndu-se în mod deosebit de patologia vîrstei adultului tînăr, omul activ social, a cărei suferință reumatismală depistată și îngrijită la timp permite recuperarea fizică a pacientului.

Analizarea formelor de debut ale bolilor reumatismale, adăugarea unui capitol de raționament clinic în situația principalelor suferințe care determină consultul reumatologic și tratarea dinamică au urmărit să confere lucrării caracterul dorit de prezentare practică, utilizabilă concret în munca de îngrijire a bolnavului reumatic. În același scop am acordat o atenție deosebită părții de tratament general a bolilor reu-

Scanned with OKEN Scanner

matismale și am urmărit stadializarea și dinamica terapiei concrete la fiecare afecțiune în parte.

Această lucrare rezultă din experiența acumulată pînă acum în practica medicinei interne clinice desfășurate sub conducerea generoasă a generalului-maior doctor Eugen Turcu, căruia îi rămîn profund recunoscător.

Mulțumesc colegilor din secția I Boli interne a Spitalului militar central, ca și colegilor de alte specialități din această instituție, pentru contribuția lor la formarea mea ca internist.

Mulțumesc de asemenea profesorului doctor docent Victor Ciobanu care mi-a îndrumat primii pași în cercetarea clinică și publicistică medicală, în munca didactică și în orientarea preocupărilor mele către reumatologie, privită ca disciplină a medicinei interne.

Pentru realizarea acestei cărți am folosit ilustrația pusă cu deosebită bunăvoință la dispoziție de colegii de alte specialități, cărora le mulțumesc îndatorat: colonelului doctor C. Gurău (radiologie), colonelului doctor D. Singer (morfopatologie), maiorului doctor Al. Paraschiv (citologie), generalului-maior doctor Șt. Antonescu (dermatologie), doctorului Popescu-Micloșanu D. (morfopatologie).

Mulțumesc Editurii militare pentru interesul pe care îl poartă afirmării medicinei militare pe plan național, pentru sprijinul dat la redactare și condițiile excelente de grafică acordate cărții.

Deplin conștient de posibilitățile de ameliorare a prezentei lucrări, rog pe cititori să aibă amabilitatea de a prezenta sugestiile și impresiile lor.

AUTORUL

Scanned with OKEN Scanner

CLASIFICAREA BOLILOR REUMATISMALE ÎNTÎLNITE LA ADULTUL TÎNĂR

Patologia osteo-articulară a adultului tînăr este dominată de bolile inflamatorii, traumatice sau infecţioase, care interesează articulaţiile şi structurile periarticulare.

Excluzînd anamnestic şi prin examenul clinico-radiologic elementul traumatic, artropatiile tînărului fac parte din reumatismele inflamatorii sau reprezintă consecinţa infectării articulare cu germeni cunoscuţi, izolaţi prin culturi sinoviale. La examinarea unui tînăr pentru o suferinţă articulară, medicul nu trebuie să uite numeroasele boli reumatismale care sînt descrise în clasificări generale, unele din ele impresionant de extensive (şcoala franceză include în bolile reumatismale 300 de suferinţe articulare şi osoase). În mod excepţional, la vîrsta adultului tînăr pot debuta şi evolua boli reumatismale degenerative, endocrine, dismetabolice, tumori articulare.

Aceste situaţii obligă la cunoaşterea clasificării generale a bolilor reumatismale. Pentru a stabili, din numeroasele clasificări propuse, o sistematizare practică, orientativă, clinico-etiologică am modificat şi actualizat clasificarea Comisiei superioare a reumatismului (Academia R.P.R. şi Ministerul Sănătăţii şi Prevederilor Sociale — 1963) pe care o redăm în continuare.

Tabelul nr. 1

CLASIFICAREA COMISIEI SUPERIOARE A REUMATISMULUI
(Academia R.P.R. şi M.S.P.S.) 1963, modificată

I Boli reumatismale

A. Articulare şi viscerale cu caracter inflamator :

1. Reumatismul articular acut.
2. Reumatismul secundar infecţios de cauză cunoscută.
3. Poliartrita reumatoidă.
4. Spondilartrita anchilopoietică
5. Reumatismul psoriazic.
6. Sindromul Reiter.

B. Articulare cu caracter degenerativ:
1. Artroze, poliartroze.
2. Discartroze.
3. Poliartroze vertebro-periferice.

C. Abarticulare, cu caracter inflamator sau degenerativ :
1. Tendinite, tenosinovite.
2. Bursite (peritendinite).
3. Periartrite, fibrozite.
4. Miozite.
5. Sindromul tunelului carpian sau al tunelului tarsian.
6. Sindromul Tietze.

II. Manifestări reumatismale în alte boli

A. Colagenoze cu manifestări articulare importante :
1. Lupusul eritematos sistemic.
2. Sclerodermia difuză (sistemică).
3. Dermatomiozita și polimiozitele.
4. Poliarteritele necrozante și vasculitele colagenotice.

B. Boli cu manifestări reumatismale asociate frecvent :
1. Boli inflamatorii intestinale :
— rectocolita ulcero-hemoragică.
— enterita regională Crohn.
— boala Whipple.
2. Sarcoidoza.
3. Purpura reumatoidă. Hennoch-Schönlein.
4. Sindromul Sjögren.
5. Amiloidoza.
6. Sindromul Behçet.
7. Eritemul nodos.

C. Boli metabolice, sanguine și endocrine :
1. Guta.
2. Condrocalcinoza articulară.
3. Ocronoza.
4. Hemofilia.
5. Talasemia.
6. Hipotiroidia.
7. Acromegalia.
8. Hiperparatiroidia.

D. Boli alergice cu manifestări articulare :
1. Boala serului.
2. Artropatii alergice medicamentoase.

E. Boli neurologice :
1. Sifilisul.
2. Siringomielia.
3. Sindromul algodistrofic.

F. Artrite infecțioase :
1. Artrita tuberculoasă.
2. Artrita gonococică.
3. Artritele puriforme, septice.
4. Artritele în cursul unor viroze.
5. Artritele parazitare (fifarioza ș.a.)

G. Artropatii reumatismale diverse, greu clasabile :
1. Sinovita vilopigmentară.
2. Osteocondroze, osteocondrite.
3. Osteoartropatia hipertrofiantă pneumică.
4. Boli congenitale asociate cu artropatii.
(sindromul Marfan, sindromul Ehler-Danlos, sindromul Hurler ș.a.).

Dintre bolile reumatismale enunțate în clasificare, cîteva nu se întîlnesc la adultul tînăr : sindromul Sjögren, polimialgia reumatică asociată arteritei temporale Horton, condrocalcinoza articulară.

De asemenea, reumatismele articulare degenerative au o situaţie particulară la această vîrstă. Astfel, artrozele singulare apar numai prin factori mecanici deosebiţi. Spre exemplu, am întîlnit artroze tibiotarsiene sau talo-calcaneene în piciorul plat cu prăbuşirea bolţii plantare la tineri de 20—24 ani şi am îngrijit discartroze cu osteofitoză lombară importantă la halterofili de 25-30 ani. V. Ciobanu remarca, în alocuţiunea prezentată la simpozionul „Reumatismul adultului tînăr" din februarie 1976, posibilitatea dezvoltării artrozelor de tip noduli Heberden la voleibalişti tineri. Aşadar, artrozele apar la tineri numai în situaţiile existenţei unor anomalii congenitale de statică scheletică sau a influenţei determinante a factorilor mecanici profesionali şi sportivi.

Bolile dismetabolice, endocrine, neurologice sau sanguine, în cursul cărora manifestările reumatismale sînt preponderente, apar rar, iar diagnosticul se susţine pe baza prezenţei semnelor bolii generale. În mod excepţional se apelează la tehnica diagnosticului de excludere.

Particularităţile patogenice şi frecvenţa în creştere a gutei articulare la persoane din ce în ce mai tinere au determinat descrierea acestei boli într-un capitol separat al prezentei lucrări.

Clasificarea de mai sus permite orientarea clinicianului în bolile reumatismale, atît de numeroase datorită lacunelor existente în explicarea etiologiei reumatismelor.

Pentru adultul tînăr s-ar putea alcătui desigur şi o clasificare etiologică a bolilor reumatismale întîlnite la această vîrstă, respectînd limitele impuse de nivelul cunoştinţelor noastre actuale. Ea ar cuprinde capitolele : artrite infecţioase (bacteriene, virale, parazitare, miceliene), boli reumatismale infecto-imunopatologice (reumatism articular acut, poliartrită reumatoidă, spondilartrită anchilopoietică, sindrom Reiter, sindrom Behçet, artropatiile din purpura reumatoidă, manifestările artropatice din colagenozele majore), boli reumatismale prin inflamaţie microcristalină (guta articulară, condrocalcinoza articulară), boli reumatismale abarticulare şi articulare prin traumatisme şi factorii fizici (tendinite, bursite, periartrite), boli reumatismale parţial degenerative (artroze, osteocondroze), boli reumatismale prin metabolism alterat al ţesutului conjunctiv (sindrom Marfan, sindrom Ehler-Danlos, sindrom Hurler), boli alergice cu manifestări reumatismale (boala serului), artropatii asociate unor boli de sînge, neurologice, endocrine, neoplazice.

În etapa contemporană, unificarea etiopatogenică a bolilor reumatismale nu este posibilă. Dacă limităm noţiunea de *reumatism* la bolile inflamatorii articulare şi osteoarticulare, care interesează cu predilecţie structurile conjunctive derivate din mezoderm şi nu răspund

unor etiologii bine definite, cadrul nosologic al acestor afecțiuni se restrînge simțitor.

În clinică însă medicul practician este confruntat, la capitolul bolilor reumatismale, cu marea majoritate a suferințelor osoase și articulare de cauze diferite, fiind obligat să diferențieze, cel puțin în etapele inițiale, bolile inflamatorii reumatice de afecțiunile cu etiologie certă (infecțioasă) sau cu cadre nosologice bine conturate (tumori, boli endocrine, metabolice, neurologice ș.a.).

Scanned with OKEN Scanner

SCURTĂ ACTUALIZARE A NOȚIUNILOR DE ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE ARTICULARĂ

Din punct de vedere anatomic American Rheumatism Association (A.R.A.) clasifică articulațiile organismului uman în : articulații fibroase (sinartroze), articulații cartilaginoase (amfiartroze) și articulații sinoviale (diartroze).

În reumatismele inflamatorii articulațiile predominent afectate sînt diartrozele, a căror structură anatomică este caracteristică. Diartrozele prezintă : cavitatea articulară, capetele osoase ce compun articulația acoperite de cartilaj articular (de obicei hialin), capsula articulară cu un strat fibros extern (țesut conjunctiv fibros dens), stratul intern (sinovial), bogat vascularizat și lichidul sinovial. Unele diartroze conțin intraarticular discuri fibrocartilaginoase sau meniscuri care se inseră intern pe capsula fibroasă. La aceasta din urmă aderă ligamente, inserții musculoligamentare, tendoane protejate mecanic de burse.

Din punct de vedere mecanic diartrozele pot avea : un singur grad (ax) de mobilitate (trohleartroza, cochleartroza, articulația „în pivot"), două grade (axe) de mobilitate (elipsoidale, „în șa") sau trei grade (axe) de mobilitate (sferoidale).

În ultimii ani studiul reumatismelor inflamatorii a determinat aprofundarea cunoașterii structurii și funcțiilor membranei sinoviale, așa cum eforturile de explicare a patogeniei artrozelor a permis progrese în înțelegerea histologiei cartilajului articular.

MEMBRANA SINOVIALĂ

Sinoviala este o variantă de țesut conjunctiv care acoperă suprafața internă a articulațiilor diartrodiale, cu excepția suprafeței articulare a cartilajelor osoase.

După structura stratului subintimal, Key descrie trei tipuri de sinoviale : fibroasă, areolară și adipoasă.

Souteyrand-Boulenger stabileşte două tipuri fundamentale de sinovială : tipul tristratificat, care se întîlneşte în fundurile de sac articulare, unde solicitările mecanice sînt reduse şi tipul mono sau distratificat din zonele capsulare intens solicitate mecanic.

Cele trei straturi ale sinovialei sînt :

— intima (zonă avasculară, cunoscută şi ca stratul de sinoviocite) ;

— subintima (zonă bogat vascularizată, cu celularitate de tip fibros, areolar sau adipos, dispusă pînă în porţiunile periostale subcapsulare ale oaselor ce compun articulaţia) ;

— subsinoviala (zonă bogat vascularizată, săracă celular).

Intima are două straturi de sinoviocite ronde, ovoidale, cu prelungiri citoplasmatice, dispuse fără membrană bazală. Studiul ultramicroscopic al sinoviocitelor a permis diferenţierea acestora în două tipuri şi anume : A şi B.

Sinoviocitele de tip A, rotunde, alungite, mai numeroase, prezintă în citoplasmă multe organite (lizozomi, aparat Golgi, reticul endoplasmatic) şi vacuole de pinocitare. Ele sînt deci în principal celule de fagocitare şi secreţie.

Sinoviocitele de tip B, poliedrice, mai puţine, conţin în citoplasmă reticul endoplasmatic abundent, mitocondrii, vacuole, vezicule. Rolul acestora nu este precizat, dar se consideră că structura sugerează aici secreţia acidului hialuronic din compoziţia lichidului sinovial.

Mulţi autori descriu şi sinoviocite de tip C, intermediare, sugerînd că cele două tipuri, A şi B, ar reprezenta mai degrabă două faze funcţionale ale unei singure celule bazale.

Subintima are o structură conjunctivă adaptată funcţiei trofice şi reacţiilor de apărare. Vasele subintimale sînt predominent capilare, ajungînd pînă la nivelul arteriolelor şi venulelor. Acestora li se adaugă vase limfatice şi fibre nervoase. Populaţia celulară a subintimei este polimorfă, reprezentînd, pentru genunchi 50% sinoviocite, 38% fibroblaşti, macrofage, histiocite şi celule mezenchimatoase, 2% mastocite şi 10% endotelii vasculare [237].

Substanţa fundamentală conţine acid hialuronic, glucozaminoglicani, proteoglicani, fibre de colagen şi de reticulină.

Subsinoviala este alcătuită dintr-o reţea de fibre de colagen, celule conjunctivale obişnuite, arii de celule adipoase.

Membrana sinovială reprezintă un ţesut activ care realizează o funcţie globală de absorbţie şi filtrare, fiind în permanent „schimb", pe de o parte, cu lichidul sinovial, iar pe de altă parte, cu circulaţia veno-limfatică articulară. Pasajul sinovial în ambele sensuri se face sub

Scanned with OKEN Scanner

dependența fenomenelor fizice (presiunea hidrostatică, presiunea osmotică și efectul Donnan), a „barierelor de filtrare" (structura capilară cu pori pînă la 1 000 Å, țesutul interstițial pentru coloizi și proteine) și a funcțiilor celulare (fagocitoză, pinocitoză, secreție, transport transcelular). Astfel, apa, salicilatul de sodiu și iodura de potasiu trec foarte rapid în ambele sensuri (pînă la 15-30 minute). Glucoza are un pasaj întîrziat, neinfluențat de lezarea celulelor intimale. Albastrul de metil apare în lichidul sinovial la 12 ore de la injectarea intravenoasă. Roșul de Congo trece din lichidul sinovial în sînge în 60-120 minute.

Talia moleculară limită pentru „traversarea" sinovialei normale este de 100 milimicroni (mμ). Sinoviala anormală poate permite însă pasajul globulinelor în 72 ore.

LICHIDUL SINOVIAL

Lichidul sinovial este ultrafiltratul selectiv din serul sanguin ce traversează țesutul sinovial, la care se adaugă produșii de secreție ai celulelor membranei sinoviale. El servește lubrifierii articulației și ca sursă nutrițională pentru cartilaj.

Aspectul macroscopic după extragerea sa prin puncție articulară este cel al unui lichid vîscos, filant, clar, incolor sau cu tentă ușor gălbuie, limpede. El conține elemente celulare și fluidul sinovial propriu-zis.

Constantele fizice ale lichidului sinovial (cu referiri la articulația genunchiului) sînt :

— volumul 1-3 ml ;
— viscozitatea 46,3 u (se poate considera că este normală dacă picătura scursă pe ac formează un filament lung de 5-6 cm înainte de a se desprinde) ;
— greutatea specifică 1 008-1 015 (la 20°C) ;
— punctul de congelare —0,369°C ;
— reziduu sec 34 g/litru ;
— apa 970 g/litru ;

Compoziția chimică a lichidului sinovial normal este următoarea :

— cloruri 107,4 mEq/litru ;
— sodiu 136,1 mEq/litru ;
— potasiu 4 mEq/litru ;
— calciu 2,3-4,7 mEq/litru ;
— fier 43 μg/litru ;
— cupru 210 μg/litru ;

Scanned with OKEN Scanner

— uree 0,15 mEq/litru ;
— acid uric 39 mEq/litru (73,4 mg/litru) ;
— glucoză 0,9 mEq/litru ;
— proteine totale 17 g/litru ;
— acid hialuronic 3,21 g/litru ;
— colesterol 71 mg/litru ;
— fosfolipide 139 mg/litru ;
— trigliceride absente ;
— enzime : lactat-dehidrogenaza, malat-dehidrogenaza glutation-reductaza, alanin (sau aspartat)-aminotransferaza, fosfataze alcaline și acide, ß-glucuronidaza și altele, la concentrații puțin inferioare celor din serul sanguin.

În comparație cu tabloul chimic al sîngelui, în lichidul sinovial, unii electroliți (K, Na) sînt ușor scăzuți, la fel ca și glucidele și lipidele. Conținutul sinovial în cloruri, bioxid de carbon, albumine, α_1-globuline, fier și cupru este crescut.

Tabloul citologic al lichidului sinovial cuprinde celularitatea globală și „formula" citologică.

În lichidul sinovial, celularitatea globală pe milimetru cub este net scăzută în comparație cu sîngele, limfa, serozitățile pleurale sau peritoneale. Pentru genunchiul normal celularitatea globală este de 63 elemente/mm^3.

Formula citologică a lichidului sinovial normal are următorul aspect :

— fagocite monocelulare 50-63% ;
— limfocite 25% ;
— leucocite polinucleare 6,5% ;
— sinoviocite 4% ;
— celule neidentificabile 2%.

În lipsa traumatismului articular prin ac, hematiile sînt absente.

„Mucina". În lichidul sinovial acidul hialuronic se află sub formă de polimer al hialuronatului de sodiu (G.M. : 5×10^6) legat de o fracțiune proteică (care reprezintă 2% din complex). În prezența acidului acetic sau la pH acid complexele hialuronice precipită (ca mucină), determinînd apariția unui mic coagul de mucină. Testul cu acid acetic a fost descris încă de Paracelsus (1493-1541) și s-a folosit multă vreme ca reacție elementară care indica scăderea „mucinei" cu vîrsta sau în afecțiunile inflamatorii.

Componentele sistemului imunologic apar cu oarecari particularități în lichidul sinovial. Astfel complementul sinovial este scăzut la 1/10 față de cel seric. În stare normală Ig.M lipsește găsindu-se ușor crescute Ig.G și Ig.A.

Factorul Hagemann este prezent întotdeauna în lichidul sinovial.

Scanned with OKEN Scanner

CARTILAJUL ARTICULAR

Cartilajul articular constituie un ţesut caracterizat prin sărăcia elementelor celulare (condrocite) şi preponderenţa matricei şi a materialului fibrilar conjunctiv. El acoperă capetele articulare ale oaselor, fiind lipsit de vase sanguine, limfatice şi nervi.

Structural, cartilajul articular are patru straturi : superficial (cu fibrile orizontale şi condrocite numeroase, aplatizate), de tranziţie (cu fibrile oblice şi condrocite rotunjite), mijlociu (cu fibrile verticale şi condrocite „clasice“) şi profund (prezent la adult, cu încrustaţii calcare şi condrocite variabil degenerate). Deasupra acestor straturi se găseşte o foiţă de fascicule strînse de fibre orizontale, cu rol evident mecanic.

Suprafaţa cartilajului este neregulată, prezentînd depresiuni de 200-400 μ între care se interpun ondulaţii de 20-40 μ, ele însele purtătoare de neregularităţi. Pe această suprafaţă se află o lamelă fină de material granulo-filamentos, uşor aderent, care conţine acid hialuronic şi proteine.

Compoziţia matricei cartilaginoase este în prezent intens studiată. Fibrele conjunctive sînt reprezentate de molecule trihelicoidale cuprinzînd monomeri identici, cu inserţie în matrice şi nu pe celule.

Substanţa fundamentală este intens hidratată (65-80% din greutatea totală a sa o formează apa). Din punct de vedere biochimic ea se compune din proteoglicani (sau proteine-polizaharide) şi glucozaminoglicani.

Moleculele de proteoglicani au un nucleu (o „inimă“) proteic alungit, la care aderă, prin legături sulfhidrice, polizaharide, cele mai specifice fiind condroitin 4 şi condroitin 6 sulfatul (lanţuri lungi) şi keratansulfatul (lanţuri scurte). Proporţia de condroitin şi keratansulfat din moleculă variază cu vîrsta (keratanul creşte cu vîrsta) sau cu sediul stratului cartilaginos (keratanul lipseşte din straturile superficiale). Moleculele de proteoglicani se asamblează în complexe de dimensiuni considerabile, întrepătrunzîndu-se cu fibrele de colagen.

Condrocitele, în număr mediu de 14 500/mm^3 la adult (Stockwell), au trei funcţii principale : propria multiplicare, sinteza de colagen şi sinteza de mucopolizaharizi. Odată cu înaintarea în vîrstă funcţia de multiplicare se inhibă.

Sinteza condrocitară constituie un proces complex, al cărui control pare să ţină pe de o parte de factori genetici, iar pe de altă parte, de un mecanism de tip feed-back, aşa cum a fost demonstrat pentru condroitin-sulfat.

Degradarea fiziologică a proteoglicanilor este rapidă, („half-life“-ul moleculei este de 8 zile), fapt ce sugerează existenţa unui sistem activ de remodelare cartilaginoasă internă, perpetuă. Ea este consecinţa activităţii enzimatice proteo- şi glicolitice lizozomale.

Somatotrophormonul (S.T.H.) determină secreţia hepatică a unui mic polipeptid (GM : 8 000) cunoscut ca somatomedină, care, la nivel

Scanned with OKEN Scanner

cartilaginos, creşte sintezele condrocitare prin facilitarea încorporării sulfului în condroitin-sulfat, a timidinei în A.D.N. şi a uridinei în A.R.N.

Acelaşi efect anabolizant cartilaginos au şi hormonii androgeni, estrogeni şi tiroxina.

Hormonii glicocorticoizi determină inhibarea sintezei condrocitare.

Îndeplinind un rol mecanic important, cartilajul articular posedă proprietăţi fizice care-i susţin funcţia. Rezistenţa mecanică se datorează reţelei fibrilare ţinute în tensiune de hidrofilia matricei. Solicitarea mecanică (compresia) determină un răspuns elastic imediat şi vîsco-elastic secundar.

Permeabilitatea cartilaginoasă constituie condiţia nutriţiei condrocitelor, care se realizează prin difuziune, atît dinspre lichidul sinovial, cît şi dinspre teritoriul vascular osos subcondral. Presiunile intermitente exercitate asupra cartilajului determină, printr-un efect de „pompă", pătrunderea mai facilă a substanţelor nutritive în matricea cartilaginoasă.

Lubrifierea articulară se efectuează datorită prezenţei neregularităţilor suprafeţei cartilaginoase, în care se găsesc sub presiune, mici sferule de acid hialuronic.

După plăgi experimentale, cartilajul se „repară" cu ţesut de tip fibros, foarte puţin funcţional.

Scanned with OKEN Scanner

COMPLEMENTUL

În 1901 Bordet şi Gengou izolează complementul de antigen şi de anticorp ; în acest fel ei deschid epoca unor descoperiri esenţiale privind mecanismele imunoefectoare, prin care reacţia anticorp-antigen „rezolvă" importanta problemă a apărării organismului.

În prezent complementul este conceput ca un sistem de proteine — cu acţiune enzimatică — aflat în ser şi în alte umori ale organismului (lichidul sinovial) avînd, alături de complexele antigen-anticorp şi alţi factori, un important rol mediator al reacţiei imune sau alergice efectoare.

Ca şi limfokinele, complementul acţionează eficace, distructiv asupra structurilor străine (de obicei asupra microorganismelor) pătrunse în organism şi declanşează în mod secundar numeroasele mecanisme patogenice ale inflamaţiei fiziologice protectoare sau ale inflamaţiei cronice patologice.

Potenţialul distructiv al complementului (C) poate fi îndreptat şi împotriva structurilor celulare proprii, dar acesta este atenuat „in vivo" prin : degradarea spontană a enzimelor, interferenţa cu inhibitori prezenţi în ser şi în alte umori, concentrarea acţiunii pe suprafaţa corpului străin datorită fixării la anticorp.

COMPONENTELE COMPLEMENTULUI

Complementul cuprinde 11 proteine numerotate în ordinea intrării lor în acţiune de la C_1q, r, s, la C_9, cu excepţia complementului C_4, care intră în joc după C_1 şi înainte de C_2.

Complementul seric total poate fi dozat, avînd o concentraţie de 120-140 mg/100 ml ser.

C_1q, r şi s sînt globuline menţinute într-un complex macromolecular sub acţiunea ionilor de Ca^{++}, la o concentraţie de 300-350 µg/ml ser.

C_4 este o glicoproteină (50-400 µg/ml ser).

C_2 are structură și migrare electroforetică de tip globulinic (10-30 μg/ml ser).

C_3 (în denumirile vechi β_1C) reprezintă componenta cea mai bogată (500-1 300 μg/ml ser) și este o glicoglobulină.

C_5, C_6, C_7, C_8 și C_9 sînt globuline aflate în concentrații ce oscilează între 10 și 75 μg/ml ser ; ele migrează electroforetic în grupa β și α_2.

Din punct de vedere filogenetic componentele C apar la crab, iar din cel ontogenetic componenta C_3 apare la embrionul de 5 săptămîni, pentru ca în luna a treia C să fie în întregime prezent în ser.

În urma degradării proteice și a consumării datorită activării, în 24 ore, 50% din componentele C trebuie reînnoite.

Din punct de vedere funcțional, Mayer concepe complementul în trei unități :

— unitatea de identificare și alarmă : C_1q, r, s ;
— unitatea de sinteză a enzimelor citolitice : C_4b, C_2a, C_3b ;
— unitatea citolitică propriu-zisă : C_5b, C_6, C_7, C_8, C_9.

Activarea complementului se desfășoară secvențial, oarecum asemănător procesului coagulării. Ea se face pe două căi :

— lentă (plecînd de la C_1) ;
— rapidă (prin properdină, pornind de la C_3, C_5).

Activarea lentă începe prin cuplarea componentei C_1q la fragmentul Fc al anticorpului, urmată de activarea sa printr-un mecanism în care un rol important îl dețin moleculele de triptofan din fragmentul respectiv al imunoglobulinei.

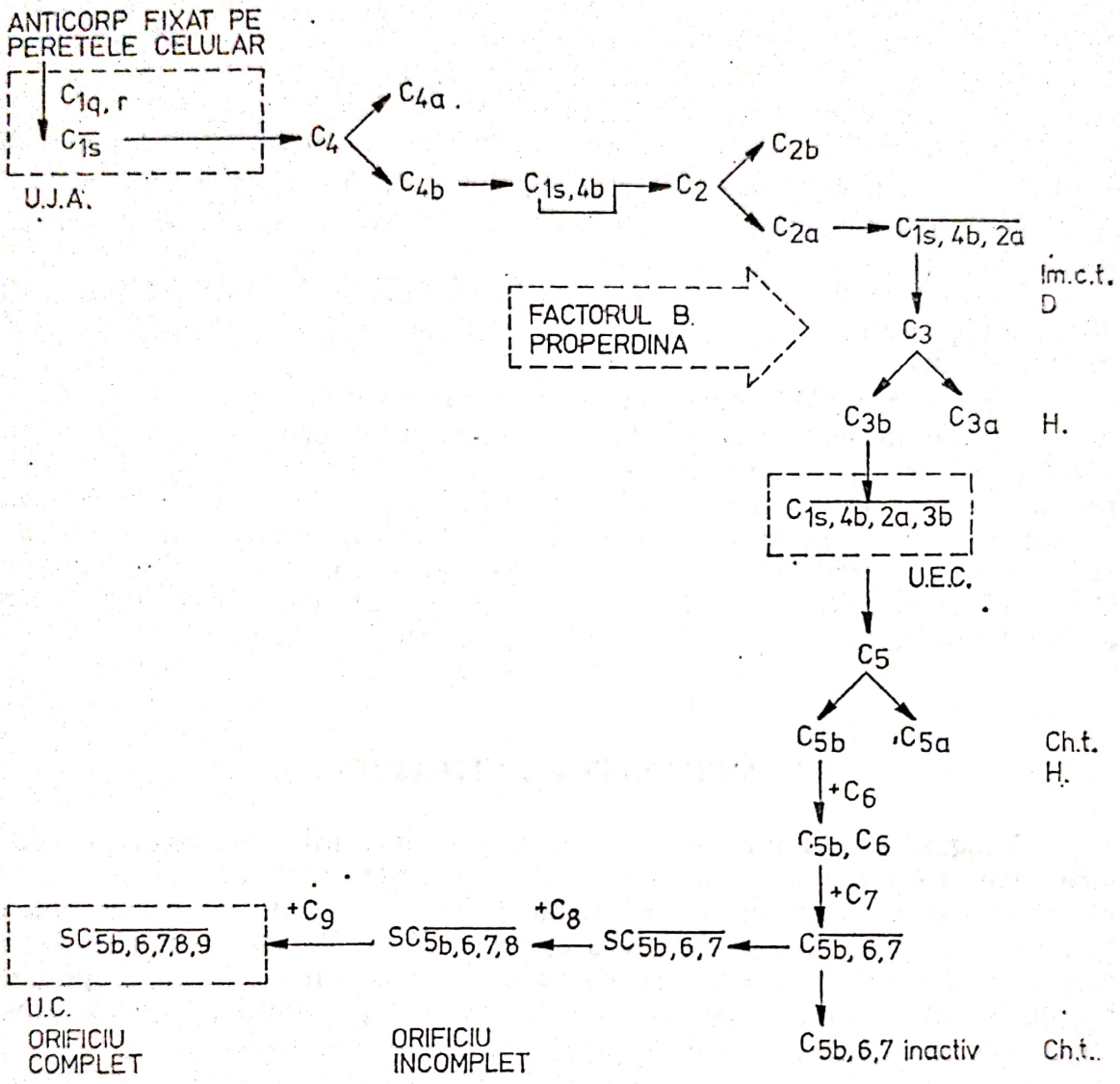
Dintre imunoglobuline, Ig.M este intens activatoare, fiind capabilă să fixeze și să activeze C_1 printr-o singură moleculă. Pentru ca Ig.G să activeze C_1 este necesară prezența a cel puțin două molecule contigue.

Imunoglobulinele Ig.A și Ig.E nu pot fixa și activa componenta C_1. Prin intermediul componentelor C_1r, C_1q este activat enzimatic C_1s care capătă proprietăți esterazice.

Acționînd asupra C_4, $\overline{C_1s}$* determină scindarea sa în două fragmente : C_4b (mare) și C_4a (mic). Cu ajutorul ionilor de Mg^{++} C_4b absoarbe pe C_2, care sub acțiunea lui $\overline{C_1s}$ se scindează în C_2a (care se atașează la C_4b) și C_2b.

Complexul $\overline{C_4b, C_2a}$ este o enzimă activă ce scindează pe C_3 în fragmentele : C_3a (G.M. : 10 000) cu rol histaminoeliberator și în C_3b, enzimă (G.M. : 175 000) care odată fixată pe suprafața celulară, determină fenomenul de imunocitoaderență care favorizează fagocitoza. Dispus în vecinătatea complexului C_4b, 2a, C_3b se adaugă și dă naștere unui

* Nomenclatura folosită este cea uzitată în tratatele contemporane. Prezența liniei deasupra simbolului înseamnă că componenta respectivă se află în stare activă (enzimatică).



U.J.A. = unitatea de identificare si alarmă
U.E.C. = unitatea de sinteză a enzimelor citolitice
U.C. = unitatea citolitică
S = situs membranal
Im.c.t. = imunocitoaderență
H = histaminoeliberare
Ch.t. = chemotactism leucocitar
O = opsonizare
PREZENȚA LINIEI CONTINUE DEASUPRA SIMBOLURILOR = complex activat

Fig. 1. **Schema activării complementului**

complex enzimatic foarte activ : C_4b, 2a, 3b. Aceasta scindează C_5 în C_5a (G.M. : 15 000) cu rol chimiotactic și histaminoeliberator și în C_5b (G.M. : 170 000) care se combină reversibil cu C_6. Cuplînd și pe C_7, complexul $\overline{C_5b, 6, 7}$ reprezintă primul stadiu al unității de citoliză, pătrunzînd în structurile fosfolipidice membranale.

Liza membranei începe după alipirea lui C_8 și este intensă, rapidă și definitivă după cuplarea componentei C_9. Astfel complexul $\overline{C_5b, 6, 7, 8, 9}$ constituie unitatea final-efectoare a citolizei membranale a microorganismelor.

În lipsa cuplării C_8 și C_9, complexul C_5b, 6, 7 inactivat rapid (în 30 secunde) rămîne în ser exercitînd acțiune chimiotactică pentru polimorfonucleare.

Activarea rapidă scurtcircuitează componentele C_1q, r, s, C_4 și C_2, Această cale necesită intervenția unui precursor proteic seric prin absorbirea sa pe C_3 în prezența Mg^{++} ; în acest fel apare factorul B. Properdina (proteină bazică cu G.M. : 184 000) activează o serinesterază (factorul D) care scindează factorul B activat în două fragmente, din care unul cuprinde pe C_3b de unde, pe calea apariției C_5b (complexul C_4b, 2a inactiv aflat în ser se activează prin cuplarea cu C_3b în unitatea enzimatică citolitică) se declanșează rapid, citoliza.

MECANISMUL CITOLIZEI

Fotografiate la microscopul electronic, leziunile membranale celulare apar ca niște orificii, fiecare din ele mărginite de un inel clar. Membranele celulare sînt concepute în prezent ca avînd două foițe (straturi) fosfolipidice ce au dispuse „capetele“ hidrofile spre exterior — la care se fixează molecule proteice și de hidrați de carbon — și „capetele“ hidrofobe spre interior, permițînd compușilor liposolubili (spre exemplu sterolilor) să floteze în zona de mijloc a dublei pelicule.

Studiul acțiunii complementului pe liposomii artificiali a permis să se afle că „ținta“ acțiunii complexului citolitic este molecula fosfolipidică a membranei.

Ipoteza „loviturii“ membranale unice („one-hit“) în care se considera că o singură leziune membranală ar fi suficientă pentru a realiza liza celulară este în prezent înlocuită cu ipoteza „donghnut“ (gogoașă). Argumente fotografice confirmă faptul că liza celulei se face prin leziuni multiple ale membranei („multi-hit“). După pătrunderea unui complex molecular compus din C_5b, 6, 7, 8, 9 în receptorul membranal (situsul), urmată de apariția leziunii de tip „leaky-patch“ (crăpătură peticită) se realizează orificiul deplin sub formă de canal mărginit de un inel proteic inclavat în stratul lipidic.

Scanned with OKEN Scanner

ACȚIUNILE COMPLEMENTULUI

Complementul exercită, prin componentele sale, următoarele acțiuni :

— bactericidă (C_5b, 6, 7, 8, 9 acționează sinergic cu lizozimul care atacă glicoproteinele capsulare microbiene, înlăturînd „rigiditatea" acestora și descoperind situsurile lipidice ale membranelor) ;

— eliberatoare de histamină din bazofile, mastocite, plachete sanguine (C_3a, C_5a) ;

— chimiotactică pentru polimorfonucleare (C_5a, C_5b, 6, 7 inactiv enzimatic) ;

— de imunocitoaderență (C_3b) care favorizează opsonizarea și fagocitoza ;

— de stimulare a fagocitozei (C_3) ;

— de declanșare a coagulării, dar și a fibrinolizei prin eliberarea factorilor plachetari (C_3a, C_5a) ;

— de activitate kinin-like (C_2).

Realizînd citoliza, complexul complementului stimulează și alte mecanisme ale bactericidiei, prin acțiunile sale mixte, de tip inflamator : vasodilatație, permeabilitate capilară crescută, aflux leucocitar intens prin chimiotactism pozitiv, fagocitoză, „fixarea" infiltratului macrofagic prin coagularea declanșată local. În cadrul inflamației patologice complementul se află într-un complex de verigi patogenice interdependente cu comportare de tip „cerc vicios".

INHIBITORII COMPLEMENTULUI

Se cunosc trei inhibitori naturali ai C_1s, C_3b și C_6 prezenți în ser. Deficitul de C_1 inhibitor dă naștere edemului angioneurotic ereditar.

Ca factor exogen veninul de cobră conține un inhibitor puternic al C_3.

Consumul complementului seric sau sinovial poate servi diagnosticului și aprecierii evoluției, agresivității și eficacității terapiei unor boli reumatismale.

Complementul seric scade în : lupusul eritematos diseminat cu manifestări artropatice, endocardita reumoseptică sau reumatismală supra-infectată, sindromul reumatic de la debutul hepatitei virale epidemice și crioglobulinemiile de tip Ig.M. În poliartrita reumatoidă complementul seric este normal, dar cel sinovial diminuă semnificativ, servind astfel la diagnosticul diferențial cu artrita lupică (complement seric și sinovial scăzut).

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL GENERAL AL BOLILOR REUMATISMALE

În îngrijirea bolilor reumatismale avem la dispoziţie un bogat „arsenal“ de mijloace terapeutice medicamentoase, fizio-balneare şi chirurgicale. Un bun practician trebuie să cunoască deci farmacodinamia clinică a drogurilor antireumatice, farmacotoxicologia şi noţiunile de farmacoterapie concretă, efectele asociaţiilor medicamentoase la pacienţi cu mai multe afecţiuni, „tactica“ terapiei cu aceste numeroase mijloace în diversele stadii ale bolilor.

FARMACOLOGIA DROGURILOR ANTIREUMATISMALE

Medicamentele antireumatice se împart în cinci grupe importante :
— antiinflamatoarele-antalgice nesteroide ;
— corticotrofina şi corticosteroizii de sinteză ;
— sărurile de aur ;
— antipaludicele de sinteză ;
— anabolizantele şi troficele cartilaginoase şi osoase.

ANTIINFLAMATOARE-ANTALGICE NESTEROIDE

Acest grup medicamentos este reprezentat de un număr mare de produşi chimici cu acţiuni complexe printre care predomină cea antiinflamator-antalgică. Efectul antiinflamator-antalgic se obţine prin acţiuni generale şi acţiuni în focarul inflamat (Domenjos).

Acţiunile generale cuprind : efectul antalgic-analgetic, efectul antipiretic şi influenţarea axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal.

Efectul antalgic-analgetic se datorează acţiunii drogurilor pe receptorii periferici sau pe producţia de mediatori excitanţi ai acestor recep-

tori, pe calea aferentă a influxului nervos al durerii și pe centrii integratori talamo-corticali ai acesteia. Principalul excitant al receptorilor dureroși periferici îl formează bradikinina. Producția sa este redusă sau blocată de acidul acetilsalicilic, de aminofenazonă și de fenilbutazonă (Lim — 1964), droguri care realizează și blocarea receptorilor respectivi la stimulul bradikininic (Lim — 1965).

Transmiterea influxului dureros pe căile aferente este blocată de salicilați și fenilbutazonă (Ungar — 1963).

Ca analgetici centrali acționează pirazolii (V. Stroescu).

Efectul antipiretic apare datorită blocării producției leucocitare de pirogeni (prin salicilați, indometacină, fenilbutazonă) sau acțiunii pe centrul termic hipotalamic (aminofenazonă, fenacetină, paracetamol).

Influențarea *axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal* a constituit multă vreme explicația acțiunii antiinflamatoare a drogurilor nesteroide. Cu toate că Ungar și Domenjos au demonstrat menținerea efectului antiinflamator după hipofizectomie și suprarenalectomie, unele antiinflamator-antalgice nesteroide prezintă efecte care influențează axul „stress"-ului. Astfel, salicilații și fenilbutazona inhibă degradarea corticoizilor endogeni și exogeni și eliberează cortizolul activ din legăturile sale cu proteina serică transportoare (Meickel — 1969).

Catecolaminele, care au efect antiinflamator prin acțiune pe veriga vasomotorie a inflamației, sînt sintetizate în exces datorită acidului acetilsalicilic, aminofenazonei și fenilbutazonei (prin creșterea conținutului în A.M.P.-ciclic intracelular).

În *focarul inflamant* drogurile antiinflamator-antalgice prezintă numeroase acțiuni locale.

Stabilizarea membranelor lizozomale împiedică declanșarea sau agravarea inflamației enzimatice. Acidul acetilsalicilic, acidul flufenamic, fenilbutazona și indometacina produc creșterea rezistenței osmotice a membranelor lizozomale.

Drogurile notate *inhibă enzimele proteolitice* din focar, mai bine studiate fiind colagenaza (acidul acetilsalicilic, acidul flufenamic, indometacina) și α-chemo-tripsina (acidul mefenamic, acidul flufenamic, fenilbutazona și salicilatul de sodiu).

Antiinflamator-antialgicele acționează variabil prin *inhibarea unor mediatori chimici ai inflamației.* Astfel, acidul acetilsalicilic anulează activitatea bradikininei, S.R.S.A. (Slow Reacting Substance of Anafilaxy) și prostaglandinei F.2α.

Salicilații și fenilbutazona provoacă inconstant *reducerea metabolismului energetic al celulelor* implicate în focarul inflamator, prin depleția în A.T.P. (Kahler).

Un important efect al antiinflamatoarelor îl constituie *scăderea biosintezei și eliminării mucopolizaharizilor* din fibroblaști. Fenilbutazona și salicilații inhibă sinteza datorită reducerii activității transaminazelor ribozomale (Schönhöffer). Aceleași droguri la care se adaugă indometa-

Scanned with OKEN Scanner

cina şi acidul mefenamic determină reducerea şi chiar blocarea eliberării mucopolizaharidelor din fibroblaşti (Kahler).

În culturile de fibroblaşti, indometacina, fenilbutazona, acidul fenclozic, ibuprofenul şi acidul niflumic *inhibă proliferarea acestor celule,* printr-un efect de tip citostatic (Karzel).

În practica clinică utilizăm un număr destul de mare de antiinflamator-antalgice (tabelul nr. 2) apărute din dorinţa sintetizării unui produs cu toleranţă, în primul rînd digestivă, mai bună.

Tabelul Nr. 2

PRINCIPALELE MEDICAMENTE ANTIINFLAMATOR-ANTALGICE NESTEROIDE

A. Produşi predominant antalgici :

1. Paracetamolul
2. Fenacetina
3. Aminofenazona
4. Pentazocina.

B. Produşi predominant antiinflamatori :

1. Derivaţi ai acidului salicilic :
   — acidul acetilsalicilic ;
   — salicilatul de sodiu ;
   — salicilamida.
2. Pirozolidine :
   — fenilbutazona ;
   — oxifenilbutazona ;
   — ketofenilbutazona.
3. Pirazolone :
   — clofezona.
4. Derivaţi de indol :
   — indometacina.
5. Antranilaţii :
   — acidul flufenamic ;
   — acidul mefenamic ;
   — acidul niflumic.
6. Derivaţi de acid fenilpropionic ;
   — ibuprofenul.
7. Acidul metiazinic.
8. Diclofenacul.

Paracetamolul, metabolit al fenacetinei, are un puternic efect analgetic central, bine tolerat gastric. Doza zilnică medie este de 1,5 g-2 g administrată oral (cpr. 0,5 g) sau rectal (supozitoare de 0,25 g).

Fenacetina, derivat de anilină, are o moderată acţiune analgetică şi antipiretică. Se foloseşte în asociaţii medicamentoase la doze de pînă la 1 g pe zi. Toleranţa gastrică este mediocră. Folosită îndelungat în caşete antinevralgice poate provoca o nefropatie interstiţială severă cu evoluţie spre scleroză renală. 5-10% din pacienţi prezintă idiosincrazie sau methemoglobinemie toxică, sensibilă la acidul ascorbic. Accidental se citează anemie hemolitică, alergie cutanată, colestază hepatică, tulburări psihice.

Aminofenazona este un derivat de pirazol caracterizat printr-o puternică acţiune analgetică şi antipiretică centrală. Pe granulomul de caragheenină, la doze mari, medicamentul are o importantă acţiune anti-

inflamatorie. Dintre efectele adiacente V. Stroescu notează : relaxarea musculaturii netede şi inhibarea diurezei, ambele de slabă intensitate. Doza medie orală zilnică este de 1-2 g. Toleranţa gastrică este bună. Aminofenazona (cunoscută comercial sub denumirea de Piramidon) provoacă relativ frecvente alergii cutanate şi edem Quinke. Rareori, dar de mare gravitate apare agranulocitoza, legată în special de prelungirea tratamentelor.

La pacienţii reumatici cu hemoragie digestivă sau ulcer florid se încearcă, cu protecţie digestivă, tratamentul cu aminofenazonă 1,8 g/zi, timp de 14—21 zile (Schotmüller).

Noraminofenazona (Algocalmin, Novalgin), fiind solubilă în apă, permite administrarea parenterală.

Pentazocina constituie un analgetic electiv la dozele orale uzuale de 25-100 mg pe zi. Este interzisă administrarea ei la copii sub 12 ani. Se utilizează în fazele tardive ale reumatismelor inflamatorii distructive.

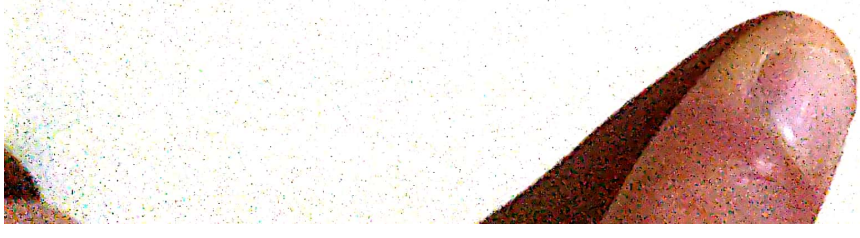
DERIVAŢII ACIDULUI SALICILIC

Efectele favorabile ale salicinei erau cunoscute din epoca hipocratică, dar abia în 1874 a fost sintetizat acidul salicilic. În practica clinică, cel mai cunoscut derivat salicilic este acidul acetilsalicilic (aspirina), drog cu deosebite calităţi şi cu posibilităţi terapeutice încă neexplorate.

Acidul acetilsalicilic, comercializat prima dată de firma Bayer, ca aspirină, este apreciat în continuare ca cel mai util antiinflamator, care ar deveni ideal dacă i s-ar ameliora toleranţa digestivă. Mecanismul antalgic cuprinde acţiuni mixte prin blocarea receptorilor periferici la bradikinină, atenuarea transmiterii influxului nervos aferent şi influenţarea centrului talamic. Efectul antipiretic central este mai slab decît la aminofenazonă. La doze toxice, efectul hipotalamic provoacă hiperventilaţie. Aspirina desface cortizolul şi corticoizii sintetici din legătura acestora cu serina transportoare şi întîrzie catabolismul lor. De asemenea, stimulează producerea de catecolamine medulosuprarenale.

În focarul inflamat stabilizează membranele lizozomale, inhibă parţial acţiunea colagenezei, anulează efectul bradikininei, S.R.S.A. şi prostaglandinei F. 2 α. Inhibînd prostaglandinsintetaza, acidul acetilsalicilic reduce sinteza globală de prostaglandine. La doze active, drogul determină inhibarea sintezei şi eliberării mucopolizaharidelor fibroblastice, precum şi proliferarea acestor celule.

Din punct de vedere metabolic aspirina produce creşterea metabolismului bazal, scăderea glicemiei şi colesterolemiei, micşorarea sintezei hepatice de protrombină, efect catabolic proteic.



Scanned with OKEN Scanner

La acţiunile descrise se adaugă efectul antiplachetar (antiagregant), potenţarea anticoagulantelor dicumarinice şi o uricozurie modestă.

Asocierea aspirinei cu alte antiplachetare (clofibrat, dipiridamol) impune prudenţă.

Importantă de cunoscut în asociaţiile medicamentoase este proprietatea acidului acetilsalicilic de a deplasa de pe proteinele plasmatice (deci de a „activa") penicilinele semisintetice, sulfamidele retard şi sulfamidele antidiabetice.

Se absoarbe bine oral şi se elimină urinar, în mare parte conjugată. Bicarbonatul de sodiu diminuă absorbţia intestinală şi creşte eliminarea sa renală.

Concentraţia sanguină maximă apare la două ore de la administrare, iar eliminarea completă se face după 20 de ore.

Efectele secundare impun o deosebită prudenţă în administrarea drogului. Tulburările gastrointestinale apar la 40-50% din pacienţi. Mai puţin severe sînt : pirozisul, epigastralgia, greţurile.

Prezintă mare importanţă apariţia ulcerului gastric sau duodenal (la 10% din pacienţi), precum şi hemoragia digestivă superioară (macroscopie la 20% din pacienţi, iar prin reacţia Adler la 70%). Aceste tulburări se datorează reducerii calităţii mucopolizaharidelor din mucusul gastric protector secretat de mucoasa digestivă. Efectele antiplachetar şi antiprotrombinic cresc riscul de hemoragie severă. Pacienţii cu antecedente ulceroase vor fi excluşi de la tratamentul cu aspirină.

La doze mari apar acufene, ameţeli, transpiraţii abundente.

Bolnavii cu astm bronşic sau polialergizaţii pot dezvolta la aspirină reacţii anafilactice grave.

Intoxicaţia cu derivaţii salicilici este severă. La o salcilemie de 35 mg/100 ml apare hiperventilaţia, la 60 mg/100 ml acidoza gravă metabolică, iar la 70 mg/100 ml, colapsul, insuficienţa renală acută.

Concentraţia sanguină activă antiinflamatoare este de 25—30 mg/100ml, cantitate foarte apropiată de doza toxică.

Doza medie zilnică este de 3 g împărţită în prize egale. La adult, în atacul de R.A.A. se pot folosi pînă la 6 g zilnic. Acidul acetilsalicilic rămîne antiinflamatorul de elecţie în reumatismele exudative (R.A.A., poliartrita reumatoidă, reumatismul palindromic, condroalcinoza articulară) şi în unele artroze. Este de asemenea indicată în reumatismele abarticulare.

Noile forme comerciale de aspirină prezintă o toleranţă digestivă uşor ameliorată. Aşa sînt aspirina efervescentă (cpr. a 300 mg), aspirina pH8, aspirina tamponată cu alucol, aspirina injectabilă (forma hidrosolubilă).

Salicilatul de sodiu este abandonat din ce în ce mai mult în favoarea acidului acetilsalicilic. În atacul de R.A.A. pentru adult poate fi folosit

Scanned with OKEN Scanner

la doze de 6-8 g pe zi. Farmacodinamia sa este asemănătoare cu cea a aspirinei.

Salicilamida constituie un medicament care a cîștigat în toleranța gastrică, dar a pierdut în efectul antiinflamator. Doza medie zilnică a adultului este de 4 g.

PIRAZOLIDINE

Fenilbutazona este un derivat de pirazol cu efecte : antalgic periferic (blocarea receptorilor bradikininici), antipiretic central moderat, antiinflamator puternic (stabilizarea membranelor lizozomale, reducerea sintezei și eliberarea mucopolizaharidelor fibroblastice, limitarea proliferării celulare și reducerea fibrilogenezei conjunctive) și uricozuric important. Efectul uricozuric se cuplează, la nivelul tubului contort distal, cu retenție de sodiu și apă.

Fenilbutazona realizează și o ușoară relaxare a musculaturii netede. În asociație cu dicumarinicele determină deplasarea acestora de pe proteinele plasmatice producînd exagerarea efectului lor anticoagulant.

Se absoarbe bine în tubul digestiv. Concentrația sanguină maxim activă (5-10 mg/100 ml plasmă) apare la 2 ore de la administrare și se menține 24 de ore. Timpul de înjumătățire la om este de 72 ore. După întreruperea administrării eliminarea completă durează 7-10 zile.

Prin aplicare rectală efectul este și mai prelungit. La injectarea intramusculară absorbția se face lent, după inactivarea locală a jumătate din doză.

Efectele secundare frecvente care impun supravegherea terapiei sînt :

— toleranța gastrică precară (grețuri, epigastralgii, pirozis) ce poate fi corectată prin dietă și antiacide (alucol) ;

— efectul ulcugen, îndeosebi la foștii bolnavi ulceroși, complicat frecvent cu sîngerare sau perforare ;

— retenția hidro-salină cu creșterea tensiunii arteriale și agravarea insuficienței cardiace preexistente ; aceasta impune regim alimentar hiposodat, la nevoie saliuretice sau contraindicarea terapiei la bolnavii cu decompensări edematoase cardiace, renale sau hepatice, precum și la marii hipertensivi ;

— dermitele alergice de tip maculopapulos, uneori hemoragice, care fac dificilă continuarea tratamentului ;

— leucopenia, trombocitopenia, anemia (datorită nucleului pirazol) ;

— hematuria ;

— accentuarea citolizei și colestazei în hepatopatiile cronice ;

Scanned with OKEN Scanner

— favorizarea diseminării unor infecţii bacteriene cu germeni virulenţi.

S-au citat cazuri de agitaţii psihice grave la administrarea concomitentă cu H.I.N. În asociaţii medicamentoase trebuie să ţinem seama de faptul că drogul întîrzie eliminarea sulfamidelor a P.A.S., a codeinei, a morfinei şi antagonizează parţial efectul diureticelor mercuriale.

Dozele medii zilnice în reumatologie sînt de 500-750 mg oral sau în supozitoare. După 5-7 zile se trece la doza medie de întreţinere de 300 mg/zi, recomandîndu-se administrarea rectală discontinuă (2 supozitoare pe zi, la două zile).

Considerat antiinflamator de elecţie în reumatismele cu exudaţie redusă şi excitaţie fibroblastică importantă, fenilbutazona rămîne indicată electiv în : spondilartrita anchilopoietică, reumatismul psoriazic, sindromul Reiter, reumatismele intestinale. Ea se foloseşte însă cu succes şi în poliartrita reumatoidă, crizele acute de gută articulară, condrocalcinozele articulare, unele artroze şi afecţiunile reumatismale abarticulare, precum şi în tromboflebitele acute.

Oxifenilbutazona, metabolit al fenilbutazonei, este mai bine tolerat la dozele medii. Este comercializată ca Tanderil.

Ketofenilbutazona are efecte antiinflamatoare egale cu ale fenilbutazonei ; speranţele puse în toleranţa digestivă îmbunătăţită s-au confirmat însă mai puţin.

Asocierea fenilbutazonei cu aminofenazonă (Rheopyrine, Alindor, Irgapyrin) sau cu izopirină (Tomanol, Reumanol) determină creşterea efectelor antalgice şi antipiretic.

PIRAZOLONE

Clofezona constituie o combinaţie chimică între un derivat de fenilbutazonă şi clorfenoxiacetamida. Efectul antiinflamator global este mai intens decît la fenilbutazonă sau indometacină, iar toleranţa generală mai bună decît a primei. Provoacă totuşi ulceraţii digestive, retenţie hidrosalină moderată, erupţii cutanate alergice, agranulocitoză.

Comercializat ca Perclusone, se administrează la doze medii zilnice de 1 000 mg (5 comprimate de 200 mg/zi) la atac, urmate de 600 mg/zi la întreţinere (sau 1-2 supozitoare de 400 mg).

Indicaţiile clofezonei sînt reumatismele inflamatoare cronice, artrozele, reumatismele abarticulare şi tromboflebitele acute.

Scanned with OKEN Scanner

DERIVAȚII INDOLICI

Indometacina este un derivat indolic al triptofanului introdus în practica terapeutică în 1963 și constituie astăzi un antiinflamator-antalgic de bază în reumatologie. Efectul său antiinflamator se datorează stabilizării membranelor lizozomale, blocării enzimelor proteolitice (colagenaza), diminuării sintezei și eliberării mucopolizaharizilor fibroblastici, reducerii proliferării celulare în focarul inflamat. Medicamentul este antalgic și antipiretic central, are efect antigutos prin împiedicarea inflamației microcristaline la nivel lizozomal. Potențează moderat acțiunea anticoagulantelor și antiplachetarelor. Datorită originii triptofanice, prezintă unele efecte de tip serotoninic, fiind contraindicat în migrene. Reține atenția efectul său favorabil în glomerulonefritele cu sindrom nefrotic. Se absoarbe bine oral și rectal.

Efectele secundare sînt frecvente, uneori de intensitate gravă :

— cefalee migrenoidă, ameteli ;
— vertijuri, acufene, grețuri ;
— activarea unor ulcere gastrice sau duodenale vechi, cu risc de hemoragie digestivă, precum și a rectocolitei ulcero-hemoragice ;
— leucopenie ;
— alergii cutanate ;
— exacerbarea colestazei și citolizei în hepatitele cronice ;
— purpură trombocitopenică ;
— depozite corneene cu tulburări de vedere.

Se administrează cu prudență la epileptici și parkinsonieni.

La doza maximă uzuală de 150 mg/zi efectele secundare apar la 50% din pacienți. La 200 mg/zi acestea survin la 70% din bolnavi, în forme severe.

În ceea ce ne privește, preferăm administrarea orală matinală de 25-50 mg (1-2 capsule) complementată seara cu un supozitor de 50-75 mg.

Indometacina este indicată în : spondilartrita anchilopoietică (imediat după fenilbutazonă), poliartrita reumatoidă la debut, guta articulară, condrocalcinoza articulară, sindromul Reiter, reumatismul psoriazic, artroze, discartroze, reumatisme abarticulare și tromboflebite.

DERIVAȚI AI ACIDULUI ANTRANILIC

Aceste droguri au apărut ca antiinflamatoare de intensitate medie, cu toleranță digestivă foarte puțin ameliorată. La noi în țară experiența clinică cu produsele respective este redusă, dar, pe plan mondial, ele nu și-au dovedit superioritatea în comparație cu celelalte antiinflamator-antalgice.

Scanned with OKEN Scanner

Acidul mefenamic, comercializat ca Ponstyl, este activ la doze de 1 500 mg/zi (6 capsule a 250 mg).

Acidul flufenamic, comercializat ca Arlef, se consideră activ la doze de 600 mg/zi (6 capsule a 100 mg). El constituie un puternic antiinflamator prin inhibarea enzimelor proteolitice din focar şi a serotoninei, precum şi prin reducerea metabolismului energetic celular datorită decuplării fosforilării oxidative şi inhibării biosintezei A.T.P.

Efectele nedorite constau în tulburări gastrointestinale (greţuri, pirozis, diaree), activarea unor ulcere vechi, purpură, leucopenie, agravarea evoluţiei unor hepatite cronice.

Acidul niflumic, comercializat ca Nifluril, este activ la doze zilnice de 1 000 mg (4 capsule a 250 mg).

DERIVAŢI AI ACIDULUI FENILPROPIONIC

Ibuprofenul constituie un bun antalgic central şi periferic, dar este un antiinflamator modest. Toleranţa sa digestivă şi generală este foarte bună, păstrînd însă un potenţial de activare a ulcerelor vechi şi obligînd, în aceste cazuri, la protecţie gastrică. Rareori determină eritrodermii alergice. Se absoarbe bine în tubul digestiv şi realizează concentraţia maximă mai rapid dacă este administrat preprandial. Se elimină complet în 24 ore, prin urină şi bilă.

Doza medie zilnică este de 800-1 200 mg (4-6 drajeuri a 200 mg). Comercializarea sa se face sub denumirea de Brufen.

Este indicat în tratamentul adjuvant sau în fazele tardive ale poliartritei reumatoide, în spondilartrita anchilopoietică, în diverse artroze, în reumatismele abarticulare.

Acidul metiazinic. Comercializat ca Soripal, este un derivat fenotiazinic cu efect antiinflamator bun, dar cu toleranţă gastrică mediocră la dozele active (1 500 mg/zi). La 1 000 mg/zi (4 capsule a 250 mg) numai 11% din pacienţi au avut intoleranţă digestivă.

Diclofenacul. A fost sintetizat recent şi este comercializat ca Voltarene. El constituie un puternic antiinflamator, analgetic şi antipiretic, blocînd energic sinteza prostaglandinelor. Toleranţa digestivă este mai bună decît la indometacină. Doza medie zilnică este de 100-150 mg (4-6 comprimate).

Prezentăm mai jos, adaptat după Henrard, un tabel sinoptic cu intensitatea efectelor secundare ale drogurilor antiinflamator-antalgice nesteroide.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 3

EFECTELE SECUNDARE ALE ANTIINFLAMATOARELOR NESTEROIDE

Efecte nedorite	Salicilaţi	Pirazoli	Pirazolidine	Indometacină	Antranilaţi
Intoleranţă digestivă (pirozis, greţuri)	+++	±	+++	++	+
hemoragic	++	±	+++	++	++
Ulcer perforat	+	−	+++	++	+
Alergie cutanată	−	++	++	+	±
Leuco-trombopenie	−	+++	+++	+	±
Retenţie hidrosalină	−	±	+++	+	+
Hepatotoxicitate	+	−	++	++	+
Nefrotoxicitate	+	+	++	+	+
Efecte neurosenzoriale	+	−	−	+++	−
Anticoagulant	++	−	++	++	±

CORTICOTERAPIA

Terapia cortizonică se realizează fie prin stimularea unei secreţii crescute de cortizol endogen (corticotrofinterapia), fie, mai ales prin creşterea concentraţiei sanguine sau tisulare de corticoizi datorită aportului exogen de produşi corticosteroizi sintetici (cortizonoterapia). În clinică, corticoizii au fost utilizaţi prima dată în reumatologie (Hench - 1948), pentru acţiunea lor antiinflamatorie. Ulterior, indicaţiile corticosteroizilor s-au extins atît de mult încît majoritatea bolilor beneficiază, în fazele acute, de această terapie.

Efectul antiinflamator se datorează unui mecanism complex ce cuprinde numeroase verigi :

— stabilizarea membranelor lizozomale ;
— inhibarea sistemului kininic ;
— reducerea sintezei de prostaglandine ;
— inhibarea glicolizei aerobe în celulele din focarul inflamator ;
— reducerea sintezei şi eliberării de material conjunctiv din fibroblaşti (acţiune anticicatriceală importantă) ;
— acţiunea antiproliferativă limfoplasmocitară în raport cu doza.

Corticosteroizii au efecte antipiretic central şi antalgic periferic (reducerea sintezei de kinine).

Creşterea concentraţiei sanguine de corticosteroizi se soldează însă cu numeroase alte efecte. Sînt afectate metabolismele glucidic, lipidic, proteic şi hidroelectrolitic, astfel încît sub tratamentul corticosteroidic

Scanned with OKEN Scanner

survin : hiperglicemie (îndeosebi la persoane predispuse genetic la diabet, prin efect antiinsulinic, gluconeogeneză plecînd de la proteine, glicogenoliză hepatică), neolipogeneză din glucide, împiedicarea mobilizării trigliceridelor din depozite, catabolism proteic (îndeosebi de oase, mușchi și piele), pierdere urinară de potasiu, retenție hidro-salină.

Consecință a complexității mecanismelor antiinflamatoare și metabolice, efectele secundare nedorite ale corticoizilor impun o atentă supraveghere medicală a terapiei, precum și corectări terapeutice adecvate.

Corticosteroizii determină următoarele efecte secundare :

1. *Reducerea capacității de apărare antiinfecțioasă* prin mecanisme numeroase : acțiune antifagocitară lizozomală, reducerea „inflamației" fiziologice, acțiune antiinterferon, reducere a proliferării limfocitare și a sintezei de anticorpi, modificare a calității matricei conjunctive în sensul reducerii rezistenței la enzimele litice ale germenilor.

În consecință, următoarele infecții se întîlnesc mai frecvent în curele prelungite cu corticoizi : tuberculoza pulmonară, pielonefritele cronice, herpesul zoster, micozele, septicemiile.

Supravegherea medicală impune tratamentul antibiotic energic al infecțiilor intercurente. Devine posibil ca levamisolul asociat corticoterapiei să soluționeze problema protecției antiinfecțioase.

2. *Accidentele digestive* sînt relativ frecvente (10% din pacienții tratați) ; ele apar prin modificarea calității mucusului protector și prin hiperaciditate. Ulcerul gastric sau duodenal cortizonic se complică deseori cu hemoragie și mai rar cu perforare sau penetrație în viscerele vecine. Corticoterapia trebuie însoțită de protectoare ale mucoasei gastrice, fiind contraindicată la pacienții ulceroși cunoscuți.

3. *Creșterea ponderală, edemele, hipertensiunea și decompensarea insuficienței cardiace* se datoresc retenției hidro-saline tubulare. Restricția alimentară de sare în timpul corticoterapiei este o măsură absolut necesară.

Saliureticele depletive de potasiu sînt contraindicate. Se pot folosi spironolactonele și triamterenul.

Insuficiența cardiacă din miocardita reumatică (R.A.A.) sau a colagenozelor necesită doze corespunzător crescute de corticoizi cu restricție extremă la sare și asocierea simptomatică a tonicardiacelor și saliureticelor.

4. *Hipopotasemia severă* apare în curele prelungite, îndeosebi la triamcinolon. Sindromul clinic cuprinde astenie musculară, parestezii, crampe musculare, constipație, aritmii cardiace. Corectarea aportului potasic se face alimentar sau terapeutic.

5. *Osteoporoza cortizonică* survine după administrarea prelungită, cu precădere la persoane vîrstnice imobilizate la pat. Clinic osteoporoza

Scanned with OKEN Scanner

poate fi difuză sau poate interesa zone limitate : osteonecroze aseptice, tasări de corpi vertebrali, fracturi patologice.

Tratamentul anabolizant va fi util pacienţilor cu risc de osteoporoză.

6. *Miopatia cortizonică* este consecinţa imobilizării, a efectului catabolizant proteic şi a hipokaliciţiei musculare. Apare îndeosebi la triamcinolon. Clinic se produc hipo- şi atrofii musculare în zonele centurilor, crampe şi astenie musculară. Pentru corectarea miopatiei se impun exerciţii fizice musculare, anabolizante, vitamine musculotrope, potasiu oral.

7. *Întîrzierea vindecării plăgilor* se remarcă îndeosebi la piele. De aceea, reţinerea chirurgilor de a opera bolnavi sub corticoterapie nu pare justificată. Studii experimentale au dovedit că plăgile chirurgicale viscerale se vindecă cu întîrziere neglijabilă.

8. *Modificările psihice* apar la jumătate din pacienţi, caracterizîndu-se prin uşcară euforie, senzaţie de bine nedefinită, insomnii. La pacienţii cu tare nevrotice sau psihopatoide corticosteroizii determină o adevărată psihoză cortizonică, mergînd de la anxietate, insomnii, delir, halucinaţii, agitaţie psihomotorie pînă la suicid sau agresivitate.

În clinică, asocierea sedativelor este deseori necesară.

9. *Modificările cutanate* apar în raport cu doza şi durata corticoterapiei. Sub tratament cu corticoizi întîlnim : atrofie a dermului, vergeturi, echimoze şi purpură, acnee şi seboree, hiperpigmentări variabile, rash facio-toracic, hipertrichoză.

10. *Modificările oculare* se semnalează atît la administrarea generală a corticoizilor, cît şi la cea locală. Se întîlnesc keratoconjunctivite infecţioase, herpesul corneean, keratite ulcerate, glaucomul (la cei cu predispoziţie), cataractă cu debut subcapsular posterior, tromboza arterei centrale a retinei.

11. *Diabetul steroid* survine la pacienţi cu stare prediabetică sau diabet latent (ca şi proba clinică Fajans-Conn). Diabetul steroidic are caracter benign, nu prezintă tendinţă la acidocetoză, este insulinorezistent, dispare de obicei la sevrajul cortizonic. În cazul diabetului preexistent corticoterapia impune măsuri severe de supraveghere şi corective : regim hipoglucidic şi hiperproteic, adaptarea dinamică a dozelor de insulină (uneori necesarul scade prin reducerea antagoniştilor imuni ai insulinei), introducerea hipoglicemiantelor orale (îndeosebi biguanidele).

12. *Obezitatea cushingoidă* se evidenţiază în special la cortizol şi derivaţii săi semisintetici. Produşii de sinteză recent utilizaţi au pierdut însă acest efect secundar (Prednyliden). Faciesul cushingoid apare mai frecvent, instalarea sa precede obezitatea cu caracter suprarenal.

13. *Complicaţiile renale* cuprind : infecţiile urinare şi interstiţiale, litiaza cortizonică, agravarea unor glomerulonefrite cronice (îndeosebi a

Scanned with OKEN Scanner

celor hematurice), a amiloidozei renale și a glomerulosclerozei intercapilare Kiemmelstiel-Wilson.

14. *Accidentele tromboembolice* se întîlnesc rar, dar severitatea lor impune cunoașterea efectului procoagulant al corticosteroizilor.

15. *Complicațiile sarcinei* determină în general abținerea de la corticoterapie. Se citează creșterea mortalității natale și insuficiența corticosuprarenală a fătului.

16. *Întîrzierea creșterii la copil* constituie un fenomen important care obligă la tratament cu A.C.T.H. sau Tetracosactid. Corticoizii de sinteză administrați discontinuu întîrzie mai puțin creșterea.

17. *Alergia la A.C.T.H.* survine rar, îndeosebi la astmatici, este severă și necesită glucorticoizi de sinteză și antihistaminice. Tetracosactidul sintetic cu 24 aminoacizi este practic lipsit de antigenitate.

18. *Artropatia steroidică* consecință a administrărilor locale, intraarticulare, repetate, de produși cortizonici, ridică problema utilității acestui procedeu după un anumit număr de injectări. Deși rar întîlnită (Holländer — 1% din pacienți) complicația citată, la care se poate adăuga riscul septic, determină abținerea de la administrări intraarticulare la intervale mici, frecvent repetate.

19. *Hipocorticismul cortizonic* apare la toți pacienții testați cu corticoizi sintetici, gradul său de intensitate depinzînd mai mult de durata curei decît de dozele utilizate. Inhibarea axului hipotalamic-hipofizo-suprarenal se realizează stadializat datorită influențării mecanismului de autocontrol de tip „feed-back" hormonal, începînd cu „Corticotrophin Releasing Factor"-ul hipotalamic, apoi cu A.C.T.H.-ul hipofizar și în final cu zona fasciculată și chiar cu întreaga cortico-suprarenală, care prezintă aspect histologic de atrofie.

Cunoașterea acestui efect hormonal a determinat raționalizarea corticoterapiei după principii în prezent statuate : scăderea treptată a dozelor de corticoizi, creșterea lor în caz de „rebound" clinic sau supunerea organismului la stress (de obicei chirurgical, traumatic sau infecțios), efectuarea atentă, sub supraveghere medicală a servajului cortizonic, administrarea discontinuă a corticoizilor (la 2 zile, dimineața) în curele prelungite „de întreținere", stimularea suprarenalei cu A.C.T.H. sau tetracosactid, la sfîrșitul curei.

Dintre corticoizii sintetici, dexametazona determină mai frecvent și mai intens hipocorticismul yatrogen.

În clinica reumatologică se folosesc corticosteroizi de sinteză diverși ; alegerea unuia dintre ei este mai mult o chestiune de disponibilitate, produsul de referință rămînînd prednisonul.

În tabelul nr. 4 redăm principalele date de farmacodinamie clinică a corticoizilor sintetici utilizați în prezent în clinică pe cale generală.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 4

DATE FARMACODINAMICE ASUPRA CORTICOIZILOR DE SINTEZĂ

Denumirea comună internațională	Denumirea comercială	Echivalențe după doză	Activitate glucocorticoidică	Activitate mineral corticoidică	Efecte secundare			
					Digestive	Miopatii	Hipocorticism	Diabet steroid
Hidrocortizon	Hidrocortizon-R	25 mg	1,25	1,25	+	±	+	++
Prednison	Prednison-R	5 mg	4	0,0005	++	+	+	+
Prednisolon	Supercortizol-R	5 mg	4	0,0005	++	+	+	+
Metilprednisolon	Medrol	4 mg	5	0	+	+	+	±
Triamcinolon	Triamcinolon	4 mg	5	0	++	+++	+	+
Dexametazonă	Superprednol-R	1 mg	20	0	++	+	+++	+
Betametazonă	Celestene	0,75 mg	20	0	++	+	+	+
Parametazonă	Dilar	2 mg	15	0	+	+	+	±
Prednyliden	Decortilen	6 mg	4	0,0005	+	±	+	−

R — produse românești

Recent (San Francisco — 1977) a fost comunicată sinteza unui corticoid (Cloprednol) cu toleranță digestivă foarte bună.

După depășirea etapei de pionierat terapeutic, modul de administrare a corticoizilor pe cale generală este în prezent bine precizat. Corticoterapia începe de regulă prin administrarea unei doze „de atac" echivalentă în general cu 0,75 mg-1 mg prednison/kg corp/zi, doză care se menține astfel aproximativ 7—10 zile, pînă la obținerea beneficiului terapeutic clinic și biologic. Se trece atunci la scăderea treptată a dozei zilnice, astfel încît în 30—60 zile să se realizeze sevrajul cortizonic.

În unele boli reumatice cronice scăderea dozelor de corticoizi sub anumite praguri determină „rebound"-ul cortizonic, caracterizat prin reapariția fenomenelor inflamatoare și afectarea probelor biologice de activitate a bolii. Fenomenul obligă la creșterea cu 1/2 pînă la 1/3 a ultimei doze zilnice și, scăderea, cu mai multă precauțiune, mai lentă, a corticoizilor. Deseori asocierea unui antiinflamator nesteroidic ajută la evitarea acestui incident.

Alteori, cînd evoluția bolii nu permite renunțarea la corticoizi, apare fenomenul nedorit al corticodependenței, care obligă la cure de „întreținere" cu corticosteroizi, grevate de riscuri și efecte secundare numeroase și severe. Se impune evitarea pe cît posibil a acestei situații.

În cazul corticoterapiei „de întreținere" se vor lua obligator următoarele măsuri de corectare terapeutică :

— reducerea dozelor zilnice prin tatonare pînă la cele parafiziologice (aproximativ 10 mg prednison/zi) ;

— regim alimentar hiposodat, hiperpotasic, hipoglucidic, hiperproteic, hipolipidic ;

Scanned with OKEN Scanner

— supraveghere medicală și tratarea energică a complicațiilor infecțioase, a diabetului steroid, a miopatiei, a osteoporozei și a celorlalte efecte nedorite citate anterior ;

— protecția digestivă cu antiacide fără bicarbonat de sodiu (alucol, caolin, silicat de magneziu) ;

— anabolizante și vitamine musculo-neurotrope la imobilizați ;

— administrare simptomatică de sedative, anticoagulante, colire anesteziante și trofice, potasiu oral.

Pe parcursul tratamentului dozele zilnice se vor adapta puseelor evolutive (creștere), stress-urilor infecțioase, chirurgicale sau traumatice (creștere) și evoluției favorabile (scădere).

Administrarea corticoizilor în cura „de întreținere" se va face în priză unică matinală, de preferat la două zile, înglobînd cantitatea necesară intervalului respectiv de timp.

Sintetizarea unor forme noi de corticosteroizi cu absorbție lentă și acțiune „retard" a ușurat în mare măsură practica corticoterapiei „de întreținere", în ciuda temerilor privind inhibarea mai prelungită a corticosuprarenalei și a riscului de suprainfectare a produsului injectat.

În reumatologie, corticoizii „depot" se utilizează predominant local, intraarticular.

În tabelul nr. 5 sînt sintetizate datele importante privind principalii corticoizi-„depot" comercializați.

Tabelul nr. 5

PRINCIPALII CORTICOIZI RETARD (după C. Zeană)

D.C.I.	Denumire comercială	Concentrație	Durata medie de acțiune
Metilprednisolon acetat	Depot-Medrol	40 mg/ml	7-10 zile
Triamcinolon acetonid	Kenalog	10 și 40 mg/ml	30-40 zile
Metil prednisolon ciclopentil-propionat	Urbason-Depot	60 mg/fiolă	40-50 zile

Servajul cortizonic („înțărcarea") se realizează în două moduri. La pacienții care au primit corticoizi în cură scurtă (30-60 zile) scăderea treptată a dozelor pînă la 5 mg zilnic de prednison este încheiată prin administrarea acestei doze la două zile, timp de o săptămînă. Adăugăm la nevoie A.C.T.H. (tetracosactid) 25 mg (respectiv 1 mg) în ultimele două zile și încă 4-5 zile după renunțarea la corticoizii sintetici.

La pacienții care au primit îndelungat corticosteroizi de sinteză servajul cortizonic se face sub strictă supraveghere medicală. După tre-

Scanned with OKEN Scanner

cerea la doze alternante (la 2 zile), matinale, înlocuind eventual dexametazona, se adaugă obligator un antiinflamator nesteroid (aspirină, indometacină) și corticotrofina naturală sau sintetică (tetracosactid) în administrări zilnice, timp de 10-15 zile. Se urmăresc periodic eliminările de metaboliți gluco-corticoizi, ionogramele sanguine și urinare, tensiunea arterială.

Tratamentul corticotrofinic a fost relansat o dată cu sintetizarea tetracosactidului, polipeptidul cuprinzînd primii 24 aminoacizi ai A.C.T.H.-ului natural, porțiune răspunzătoare numai de stimularea suprarenală. Apariția posibilității corticoterapiei de întreținere cu corticotrofine, care evită unele efecte secundare ale corticosteroizilor de sinteză (hipocorticismul, întîrzierea creșterii la copii) sau le determină la o intensitate mai mică (accidentele digestive, osteoporoza miopatia și hipokaliemia) oferă practicianului o situație ameliorată a acestui mod terapeutic.

Tetracosactidul se comercializează ca Synacten sau Cortrosyn în fiole de 1 mg sau în flacoane de 1 mg/ml, forme simple sau retard.

Doza zilnică de tetracosactid este de 1 mg (activitate echivalentă cu 100 u. A.C.T.H.). În formele retard se administrează 1 mg la 3 zile distanțîndu-se apoi injectarea intramusculară pînă la 7 zile.

Se citează apariția secundară a unei hiperpigmentări generalizate care cedează la întreruperea corticotrofinei.

Asociațiile medicamentoase influențează efectul terapeutic al corticosteroizilor.

Efectul antiinflamator al corticoizilor este amplificat de acidul ascorbic și izopropilnoradrenalină, dar este redus de barbiturice, difenilhidantoină și antihistaminice.

Mai importante sînt însă efectele corticoizilor asupra unor medicamente în asociații. Astfel, corticosteroizii potențează acțiunea miofilinei, catecolaminelor, agenților adrenostimulatori, α-curarizantelor, tonicardiacelor, psihotropelor și procoagulantelor. În schimb, acțiunea următoarelor medicamente este redusă la asocierea cu corticoizii : heparina, anticoagulantele dicumarinice, sulfamidele hipoglicemiante, hormonii tiroidieni.

Corticoterapia locală se utilizează frecvent în reumatologie, uneori combinată cu cea generală.

Administrarea intraarticulară vizează realizarea unei concentrații mari de corticoizi în cavitatea articulară și sinoviala inflamată. Sînt preferați corticoizii retard, a căror injectare spațială în timp reduce riscul suprainfectării sau complicațiilor locale de tipul osteonecrozei aseptice. La folosirea intraarticulară combinată cu corticoterapia generală trebuie avută în vedere absorbția corticoidului în circulația generală.

În reumatismele abarticulare infiltrațiile cu corticoizi realizează concentrarea acestora în țesuturile inflamate, ajutînd la tratamentul periartritelor, tendinitelor, bursitelor.

Scanned with OKEN Scanner

În reumatismele inflamatoare și în manifestările reumatice din colagenoze corticoterapia generală și locală se indică practic în toate formele, în care nu putem stăpîni inflamația cu alte mijloace. Corticoizii sînt foarte utili în tratamentul reumatismului articular acut, a puseelor evolutive și formelor agresive de poliartrită reumatoidă în stadiul II, a formelor periferice de spondilartrită anchilopoietică, a sindromului Reiter, a polimialgiei reumatice, colagenozelor și reumatismului „intestinal".

Poliartrita reumatoidă și cea psoriazică au o mare tendință la corticodependență ; de aceea utilizarea corticosteroizilor, ca și în reumatismele din grupa spondilartritei anchilopoietice, unde antiinflamatorul specific este fenilbutazona, trebuie să constituie un moment de excepție.

În unele pusee de acutizare a artrozelor, administrarea locală, intraarticulară poate aduce beneficii terapeutice, dar trebuie evitate injectările frecvent repetate.

Corticoterapia locală (infiltrații) se indică și în reumatismele abarticulare.

Pentru guta articulară corticoterapia este inferioară colchicinei și fenilbutazonei.

SĂRURILE DE AUR

Introdusă în clinica umană de Forestier, în urmă cu 40 de ani, crizoterapia revine în centrul atenției terapeuților odată cu fundamentarea sa farmacodinamică și apariția formelor hidrosolubile recente.

Mecanismul antiinflamator prin care acționează aurul ionic este insuficient elucidat. Acesta se concentrează în focarele inflamate (Jeffrey) și determină în primul rînd blocarea efectului proteolitic al enzimelor hidrolitice (fosfataze acide, colagenaze, glicuronidaze). Colagenul este „stabilizat" prin legarea aurului la terminațiile laterale. În celula secretoare de anticorpi aurul determină, pe de o parte, blocarea A.R.N. mesager (Eberl) prin combinare cu acizii nucleici și, pe de altă parte, reducerea sintezei de Ig.G prin influențarea unui mecanism feedback de control intracelular (imaginat de Nossal, dar insuficient demonstrat).

Administrat în injecții intramusculare aurul este legat și transportat în circulație de către albumine. Pentru acțiunea antiinflamatorie contează numai aurul ionic liber, procentul acestuia fiind mai ridicat la produsele hidrosolubile : aurotiomalatul și aurotiosulfatul.

Tratamentul cu săruri de aur se supune unor reguli severe, avînd în vedere numeroasele efecte secundare pe care le produce, precum și lipsa sa de acțiune la un dozaj necorespunzător.

După o lungă perioadă în care, prin tradiție, în țara noastră se folosea Solganalul B oleosum (aurotioglucoza) se utilizează acum auro-

tiomalatul sodic i-muscular (Tauredon-Byk-Gulden) și aurotisulfatul sodic intravenos (Sanocrysin-Ferrosan).

Modul de administrare pentru Tauredon este următorul : o primă injecție intramusculară test de 10 mg, urmată la o săptămînă de alta de 20 mg și apoi de 50 mg hebdomader pînă la o doză totală de 1 gram, după care se injectează 50 mg la intervale spațiate variat (2-6 săptămîni) pînă la doza finală de 3 grame.

Sanscrysin-ul se administrează intravenos în doze săptămînale de 50-200 mg pînă la împlinirea unei cure de 2,5-3 grame.

Eliberînd numai 10% aur ionic Solganalul B a fost practic abandonat.

Important de cunoscut este faptul că la 1/3 din cazurile tratate cu săruri de aur apar, în ordinea frecvenței (Mayer — 433 bolnavi) următoarele efecte secundare :

— modificări tegumentare (prurit, exantem maculo-papulos, dermită acută exfoliativă, alopecie), care sînt reversibile la întreruperea administrării de aur și beneficiază de terapie locală cu corticoizi ;

— modificări mucoase (enantem, stomatită, gastroenterocolite, conjunctivite, vaginite), ce impun întreruperea terapiei și folosirea simptomaticelor ;

— modificări sanguine (eozinofilie, trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză, anemie hiporegenerativă), severe, în raport cu doza, care necesită supraveghere hematologică lunară ; Jessop apreciază ca martor de toxicitate hematologică eozinofilia, care, atunci cînd depășește 1 000 elemente/mmc obligă la întreruperea crizoterapiei ; aceasta se întrerupe obligator și în cazul leucopeniei sub 4 000 elemente/mmc, a neutropeniei sub 2 000/mmc sau a trombocitopeniei sub 100 000/mmc ;

— afectare renală (albuminurie, hematurie, sindrom nefrotic, insuficiență renală acută prin tubulonecroze) care impune o supraveghere lunară a sumarului de urină și întreruperea aurului în cazul apariției albuminuriei dozabile sau hematuriei ;

— colestază hepatică, relativ frecventă (6 cazuri în experiența Mayer), ce determină renunțarea la crizoterapie, tratament cu chelatori de tip B.A.L. (British Anti-Levisite) și corticoizi ;

— nevrite, polinevrite, encefalite.

Cunoscînd frecvența și severitatea efectelor secundare ale crizoterapiei, precum și reversibilitatea lor la întreruperea precoce a drogului, bolnavul trebuie avertizat asupra riscurilor terapeutice și sfătuit să-și urmărească zilnic tegumentele și mucoasele, iar lunar să controleze hemograma, examenul sumar de urină și bilirubinemia serică.

Corect administrat, aurul aduce beneficii terapeutice la 2/3 din cazurile de poliartrită reumatoidă tratate (Jessop), fiind considerat în prezent principalul agent terapeutic de fond în această boală.

Se consideră că dacă eficacitatea clinică nu este evidentă după o cură de 1 gram, pacientul poate renunța la crizoterapie, cura fiind apreciată ca ineficace.

Scanned with OKEN Scanner

La bolnavii cu beneficiu clinic, întreruperea crizoterapiei este greu de hotărît, preferîndu-se administrarea îndelungată a unor doze spaţiate (50 mg lunar sau la 6 săptămîni), care asigură rezultate tardive foarte bune (Bach).

În contextul tratamentului antireumatic aurul se asociază benefic (sinergic) cu aspirina şi corticosteroizii, aceştia din urmă corectînd efectele alergice şi hematologice ale sale. Teoretic, asocierea fenilbutazonei pare contraindicată.

În reumatologie indicaţia numărul unu a aurului este reprezentată de poliartrita reumatoidă seropozitivă în stadiul I şi II, fără visceralizări.

Avem o experienţă pozitivă în sindromul Reiter.

Crizoterapia se mai indică în poliartritele reumatoide infantile fără afectări viscerale şi în spondilartrita anchilopoietică (formă periferică).

Recent, Bach recomandă utilizarea aurului şi în poliartrita psoriazică, unde afectarea cutanată contraindica, pentru clasici, sărurile de aur.

ANTIPALUDICELE DE SINTEZĂ

În clinica reumatologică se folosesc clorochina şi hidroxiclorochina. Mecanismele acţiunii antiinflamatoare a antipaludicelor sînt complexe şi cuprind : stabilizarea membranelor lizozonale (Pariente) şi a hialuronidazelor (Mathies), reducerea sintezei de anticorpi şi efect antiproliferativ prin legarea de A.D.N. şi împiedicarea „copierii“ acestuia de către A.R.N. (Ciak şi Halar), blocarea enzimelor sulfdependente din mitocondrii (Greilling), inhibarea sintezei de condroitin-sulfat în fibroblaşti, blocarea acţiunilor histaminei (Sams), efectul anti-„sludging“ plachetar şi diminuarea degranulării bazofilelor (Bäumer).

Clorochina are un tropism particular pentru melanina retiniană, cuplarea dînd naştere unui compus toxic pentru nervul optic. Această cuplare poate fi inhibată de clorpromazină (Sams).

Administrate oral, clorochina şi hidroxiclorochina (mai bine tolerată) se absorb bine, fiind puţin metabolizate (numai 10%-20%). Eliminarea se face lent, urinar. Acidificarea urinei accelerează ritmul eliminării sale.

Comprimatele de clorochină (200 mg) sau hidroxiclorochină (200 mg) se administrează matinal, în priză unică. Se începe cu 4-600 mg clorochină sau cu 6-800 mg hidroxiclorochină zilnic în primele 10-20 zile, după care se scade la 200-400 mg clorochină sau la 200-400 mg hidroxiclorochină la doza de întreţinere.

Se preferă administrarea discontinuă (20 zile pe lună) a dozei notate, efectele favorabile survenind după minim 6-8 săptămîni. Dacă după 4-6 luni de tratament eficacitatea clinică nu este evidentă se renunţă la medicament.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele secundare nedorite sînt puțin numeroase, dintre ele detașîndu-se însă prin severitate *retinopatia pigmentară* la antipaludice. Ea apare la unul din o mie cazuri tratate și se manifestă prin tulburări nespecifice de vedere. Electroretinograma poate depista modificările precoce. Examenul inițial și repetat periodic al fundului de ochi descoperă modificări retiniene pigmentare care obligă la întreruperea administrării drogului și tratament cu clorpromazină. Menținerea terapiei cu antipaludice poate conduce la cecitate ireversibilă.

În sfera oftalmologică antipaludicele mai pot determina *opacifieri corneene și pareze* ale mușchilor globilor oculari.

Tulburările digestive (mai puțin frecvente la hidroxiclorochin) fac destul de greu tolerabile antipaludicele : grețuri, pirozis, diaree, dureri abdominale difuze.

Modificările cutanate care survin la antipaludice sînt : prurit, eritrodermie, eritem polimorf, tulburări de pigmentare. Pacienții cu deficit eritrocitar de glucozo-6-fosfat dehidrogenază pot dezvolta anemie hemolitică severă.

Reacțiile adverse rare sînt reprezentate de neuromiopatii pasagere, alopecie, albirea părului, cefalee, vertij, leucopenie, anemie.

Datorită acumulării efectelor secundare se contraindică asocierea antipaludicelor cu fenilbutazona sau cu sărurile de aur. De asemenea se contraindică utilizarea lor în reumatismul psoriazic, porfirie, retinopatii diverse preexistente.

În reumatologie antipaludicele sînt indicate în următoarele boli : poliartrită reumatoidă în stadiile I și II (îndeosebi în formele cu anticorpi antinucleari prezenți), lupusul eritematos sistemic cu artropatii, artritele periferice din spondilartritele anchilopoietice, sindromul Sjögreen.

TERAPIA DE MODULARE A RĂSPUNSULUI IMUN

O dată cu dezvoltarea studiilor privind rolul mecanismelor imunopatogene în geneza și evoluția bolilor reumatismale inflamatorii au apărut primele încercări de control terapeutic al răspunsului imun. Inițial s-au utilizat drogurile și procedeele imunodepresoare (Diaz — 1955, Robecchi — 1962, V. Ciobanu — 1964). În prezent terapia imunodepresoare a fost raționalizată, depășindu-se etapa de pionierat. Dar, pe de o parte, eșecurile relativ frecvente ale imunodepresiei, dublate de efectele sale secundare severe și, pe de altă parte, aprofundarea studiilor de imunopatologie în lămurirea balanței deficit imun-hiperreactivitate au deter-

Scanned with OKEN Scanner

minat revizuirea recentă a concepției de terapie imunologică, după un concept relativ nou : imunomodularea.

Investigarea verigilor principale ale răspunsului imun în fiecare boală și la fiecare bolnav în parte a permis apariția, dezvoltarea și confirmarea conceptului de imunomodulare dirijată rațional. Astfel, etapa de deficit imun pe veriga răspunsului tardiv (celular) din lupusul eritematos sistemic obligă la abținerea de la imunodepresoare (dealtfel puțin eficace) și utilizarea imunostimulatoarelor (levamisol, derivați de rutin, doze mici de ciclofosfamidă).

În formele agresive, intens seropozitive de poliartrită reumatoidă, cu complexe imune circulante de talie mare, D-penicilamina devine drogul electiv eficace. În formele torpide de poliartrită reumatoidă cu seropozitivitate puțin intensă, dar cu teste care indică hiperreactivitate celulară tardivă, clorambucilul este eficient.

Dintre agresivele citostatice și citotoxice s-au selectat, de asemenea, cîteva medicamente mai maleabile, binecunoscute azi în privința efectelor secundare, contraindicațiilor, supravegherii clinico-biologice și tacticii terapiei.

Răspunsul imun și mecanismele efectoare imunopatogene sînt azi binecunoscute și cuprind etape și verigi interdependente, aflate într-un raport de balanță, în sensul hiperreactivității unuia din mecanisme în cazul deficitului altuia.

Răspunsul imun cuprinde următoarele etape :

— contactul sanguin sau tisular cu antigenul exo-sau endogen ;

— captarea structurilor conținătoare de antigen și fago- sau pinocitarea lor de către macrofage, după o cooperare cu limfocitele T mici, memoratoare ;

— „prelucrarea“ enzimatică a acestor structuri și „extracția“ antigenului ca informație biologică ;

— transferul informației antigenice (prin A.R.N. sau complexul A.R.N.-antigen) de la macrofag la limfocitele T mici ;

— transformarea blastică, proliferarea și diferențierea limfocitelor mici în limfocite B și limfoplasmocite, limfocite mici activate (K) în cadrul hipersensibilității întîrziate și limfocite memoratoare (Tm) ;

— secreția de anticorpi (limfocite B și limfoplasmocite) ; controlate frenator de limfocitul T supresor ;

— infiltratul limfocitar cu limfocite activate (K).

Mecanismele imunopatogene efectoare (conducînd la boală) sînt :

a. mediate prin anticorpi :

1. anafilaxia (Ig.E) ;
2. citotoxicitatea (Ig.A, Ig.G, Ig.M) ;
3. complexele imune solubile activatoare de complement ;

b. mediate celular :

4. infiltratul limfocitar activat (limfocite K secretoare de limfokine) în cadrul hipersensibilității celulare tardive.

Intervenția terapeutică în fiecare din etapele sau mecanismele procesului imunopatogen este posibilă și permisă numai în condițiile investigării cel puțin orientative a fiecărui bolnav în parte. Testele intrate de acum în practică permit orientarea clinicianului în legătură cu intensitatea și tipul dereglării imunologice. Pentru aceasta utilizăm un „*screening*" de probe care cuprind : testul de transformare blastică nespecifică a limfocitelor (T.T.L.), intradermoreacția la tuberculină, dozarea imunoglobinelor serice sau sinoviale, dozarea complementului seric sau sinovial. În cazuri particulare urmărim evidențierea unor anticorpi specifici, a crioglobulinelor, teste privind funcțiile globale ale macrofagelor.

După ce stabilim profilul imunopatologic al pacientului alegem procedeul recomandabil de imunodepresie sau imunostimulare (acesta aflat acum în faza de pionierat). În lipsa unui imunostimulent, în caz de deficit imun, urmărim cel puțin abținerea de la imunodepresoare.

Medicul terapeut trebuie să cunoască bine cîteva procedee imunodepresoare, lucrînd de preferință cu un număr restrîns de droguri.

IMUNODEPRESOARE

Imunodepresia ideală se realizează prin îndepărtarea sau neutralizarea antigenului (autoantigenului).

În R.A.A. sterilizarea streptococului cu penicilină reprezintă un asemenea procedeu.

În P.R., unde autoantigenul de tip Ig.G este supozat, se cunosc încercări de cuplare a Ig.G proprii cu anticorpi anti- Ig.G. pasivi (Cerottini).

Pentru reumatismele inflamatorii cu etiologie presupus mycoplasmatică, rowamicina, lincomicina, eritromicina sau tetraciclinele pot determina beneficii clinice prin acțiunea lor asupra acestor germeni.

Intervenind în celelalte etape ale răspunsului imun și — de cele mai multe ori — în fazele de răspuns secundar, anamnestic, drogurile imunodepresoare acționează inevitabil nespecific.

Etapa macrofagică a captării antigenului poate fi controlată cu toate citostaticele acționînd pe metabolismul energetic și nuclear al acestora ; serurile antilimfocitare împiedică cooperarea macrofag-limfocit mic memorator (Tm).

Majoritatea mijloacelor imunodepresoare acționează în etapa transformării blastice, proliferării și diferențierii limfocitului mic : citostaticele, radioterapia, serurile antilimfocitare, depleția de limfocite prin drenajul canalului limfatic.

Scanned with OKEN Scanner

Alchilanţii împiedică „excitarea" limfocitului mic prin afectarea situsului membranal de recunoaştere clonală.

De remarcat că 6-mercapto-purină blochează apariţia imunoblastului, iar methotrexatul, faza de proliferare-diferenţiere a acestuia.

Sinteza anticorpilor Ig.G. este redusă de methotrexat, ciclofosfamidă şi 6-mercapto-purină în doze moderate, iar sinteza de Ig.M se deprimă numai la doze mari de 6-mercapto-purină.

Asupra limfocitelor activate (K) intervin, reducîndu-le agresivitatea, clorambucilul, radioterapia, serurile şi globulinele antilimfocitare, depleţia de limfocite prin drenajul canalului toracic şi splenectomia.

D-Penicilamina acţionează complex în faza imunoefectoare, în primul rînd prin depolimerizarea şi „fracturarea" complexelor imune cu talie mare.

Tabelul nr. 6

PRINCIPALELE MIJLOACE IMUNODEPRESOARE FOLOSITE ÎN REUMATOLOGIE

1. Antimetaboliţii ;
2. Agenţii alkilanţi ;
3 Antimitoticele ;
4. Antibioticele antimitotice ;
5. Röentgenterapia ;
6. Serurile şi globulinele antilimfocitare ;
7. Corticoterapia (la doze imunodepresoare)
8. D-Penicilamina ;
9. Anticorpii pasivi specifici

1. *Antimetaboliţii* afectează sinteza acizilor nucleici, reducînd producerea bazelor purinice sau pirimidinice şi a nucleotidului, prin mecanism competitiv. Drept consecinţă determină blocarea receptorilor membranali limfocitari şi transformarea în imunoblast, inhibă proliferarea limfoblaştilor şi a limfocitelor mici efectoare (K).

Antimetaboliţii utilizaţi în clinica reumatologică sînt : antifolicele (ametopterina), antipurinicele (6-mercapto-purina şi 6-metilmercapto-purina) şi antipirimidinicele (5-fluorouracilul).

Ametopterina (Methotrexat) inhibă enzimatic transformarea acidului folic în folinic blocînd astfel utilizarea sa ca transportor de formiat în procesul sintezei de baze purinice şi pirimidinice. Comercializat în comprimate de 2,5 mg şi fiole de 5 şi 50 mg se foloseşte la doze imunodepresoare de 0,1-0,3 mg/kg/zi, o dată pe săptămînă, crescîndu-le pînă la cel mult 50 mg/săptămînă şi reducîndu-le apoi treptat de-a lungul a 6-10 săptămîni.

Unii autori recomandă adăugarea acidului folic pentru reducerea efectelor — deosebit de toxice — hepatice şi medulare.

Singura indicaţie în reumatologie o formează poliartrita psoriazică agresivă.

6-metil-mercapto-purina (Azatioprina-Imuran), este mai bine tolerată decît 6-mercapto-purina (Purinetol). Azatioprina este activă prin

Scanned with OKEN Scanner

metaboliții săi activi rezultați prin degradarea hepatică, care blochează competitiv sinteza de xantină.

Este, poate, cel mai folosit imunodepresor.

Comercializat în comprimate de 50 și 100 mg, Imuranul se utilizează (2-3 săptămîni) în doză de atac de 3 mg/kg/zi (200 mg) și în doze zilnice de întreținere de 50-100 mg.

Asocierea allopurinolului (Zyloric) obligă la reducerea dozelor de azatioprină la 1/3. Activitatea sa ca imunodepresor depinde direct proporțional de integritatea funcției hepatice.

2. *Agenții alchilanți* posedă grupări alkil (cloretilul și etilenamina) care se combină rapid cu radicalii — NH2 și -SH ai bazelor purinice și pirimidinice, determinînd depurinarea A.D.N. și împiedicînd astfel duplicarea A.D.N. și „citirea" acestuia de către A.R.N. Rezultatul acțiunii alchilanților este reducerea sintezei de anticorpi (ciclofosfamida), reducerea activității macrofagelor și a diferențierii imunoblaștilor, reducerea efectelor limfocitelor mici activate K (clorambacilul).

Ciclofosfamida, utilizată clinic pentru prima dată în scop imunodepresor de V. Ciobanu (poliartrita reumatoidă), este imunodepresorul cel mai eficace, dar grevat adesea de riscuri importante. Se comercializează în comprimate de 50 mg și flacoane pentru administrarea endovenoasă de 106 și 213 mg (Endoxan).

Doza de atac este de 200 mg/zi timp de 10-20 zile, urmată pentru întreținere de 50-100 mg/zi. Cura poate fi foarte lungă sub supraveghere (Fosdick — 4 ani).

Indicația majoră o constituie : poliartrita reumatoidă sero-pozitivă agresivă.

Clorambucilul (Leukeran), considerat mai maleabil, îndeosebi de școala franceză de reumatologie, se utilizează în poliartrita reumatoidă agresivă, poliartrita psoriazică, boala lupică cu sindrom nefrotic, sindromul Sjögreen.

Se comercializează în comprimate de 2 mg. Doza de atac este de 0,2 mg/kg/zi (10-14 mg), iar doza de întreținere de 2-4 mg/zi.

Thio-TEPA (Girostan) se utilizează numai intraarticular pentru a realiza imunodepresie locală, sinovială. Beneficiul clinic apare la 30% din articulațiile tratate (Delbarre) cu cîte o injecție de 10 mg (1 fiolă) hebdomader, 7-10 săptămîni.

3. *Antimitoticele* utilizate în prezent de reumatologi au un singur reprezentant — *Colchicina* —, care se folosește în atacul acut de gută (1-3 mg/zi), pentru acțiunea sa de inhibare a inflamației microcristaline.

Proresidul (derivat al acidului podofilinic) a fost utilizat ca imunodepresor — cu rezultate mediocre — în poliartrita reumatoidă (V. Ciobanu).

4. *Antibioticele antimitotice* și antitumorale cunoscute (actinomicinele, rubidomicina, mitomicina, ș.a.) nu se întrebuințează în reumatologie. O situație particulară o are *cloramfenicolul* folosit local și general

Scanned with OKEN Scanner

în poliartrita reumatoidă, pentru efectele sale imunodepresoare și antiinfecțioase.

5. *Röentgenterapia* asociază efectul antiinflamator (la doze mici și medii) celui imunodepresor (doze mari), prin acțiune limfolitică și antimacrofagică.

În reumatologie se apelează la iradierea locală (pe cîmp articular) în ședințe de durată variabilă. Astfel, în spondilartrita anchilopoietică se iradiază articulațiile sacroiliace alternînd în ședințe de 70-100 R la două zile, pînă la o doză totală de iradiere de 800-1 000 R (după alți autori, 2 000 R).

Pentru atenuarea unui puseu artrozic sînt suficiente 4-6 ședințe de cîte 50-70 R pe articulația respectivă.

În poliartrita reumatoidă iradierea extraarticulară se folosește pentru articulațiile mici. Se preferă azi iradierea intraarticulară cu izotopi radioactivi — sinoviorteza —, metodă terapeutică de care ne vom ocupa separat.

Efectele secundare nedorite ale radioterapiei sînt : deprimarea măduvei hematogene cu riscul aplaziei, efectul teratogen, hipoplazia gonadică, osteoporoza, alopecia, inflamațiile viscerale de vecinătate (pericardita radică, ș.a.). Datorită acestora, bolnavul supus röentgenterapiei va fi supravegheat prin examen clinic și hematologic periodic (săptămînal).

6. *Serurile și globulinele antilimfocitare,* care au apărut ca o necesitate în transplantul de organe, s-au utilizat experimental în poliartrita reumatoidă agresivă cu arterite necrozante și în sindromul Sjögreen, dar nu au pătruns în practica clinică.

7. *Corticoterapia* (la doze imunodepresoare) este foarte eficace ca antialergică, dar, la dozele medii utilizate în clinică este slab imunodepresoare.

În doza de peste 40 mg prednison/zi, corticoterapia devine și imunodepresoare prin : limfocitopenie (mai evidentă la șoarece), modificarea proprietăților electrice ale membranelor limfocitare și macrofagice, inhibarea proliferării limfocitare, scăderea sintezei de A.R.N. „mesager", scăderea sintezei de anticorpi Ig.G. în faza răspunsului imun primar, inhibarea limfocitelor activate K și influențarea unor mecanisme imunoefectoare (împiedică degranularea bazofilelor, formarea de kinine, mobilizarea leucocitelor, secreția de limfokine).

Ridicînd dozele de corticoizi la pragul imunodepresor (2 mg/kg/zi), corticoterapia ajută efectiv în lupusul eritematos sistemic cu glomerulită lupică sau cu manifestări neurologice, miocardiopatia sclerodermică, dermatomiozita și poliarteritele necrozante sau nodulare.

La doze medii corticoterapia generală este și imunodepresoare în polimialgia reumatică (pseudopoliartrită rizomelică). Asociată cu imunodepresoare ea combate efectul medulodepresor al acestora, permițînd reducerea dozelor la ambele medicamente.

Scanned with OKEN Scanner

8. *D-Penicilamina* a căpătat un loc deosebit în tratamentul poliartritei reumatoide o dată cu demonstrarea eficacității ei clinice la doze medii și mici. Recent, Huskinson consideră D-Penicilamina, la doze de 500-700 mg/zi, drept principalul medicament de fond în poliartrita reumatoidă, alternativă la crizoterapie. Ea trebuie să fie folosită precoce, în special la pacienții cu manifestări extraarticulare. Acțiunea sa imunodepresoare se datorește în primul rînd scăderii titrului factorilor reumatoizi serici prin depolimerizarea complexelor 1 mol. Ig.M., F.R.-4 mol. Ig.G. la nivelul punților disulfhidrice, care sînt astfel ușor preluate în sistemul drenajului reticulohistiocitar. În plus, sinteza generală de anticorpi este redusă prin chelarea cuprului necesar enzimelor cu grupări libere — SH necesare sintezei proteice ribozomale.

D-Penicilamina favorizează (după Kriegel) maturarea normală a colagenului, reducîndu-se astfel antigenitatea precursorilor imaturi ai acestuia.

Este comercializată ca Metalcaptase sau Cuprenil în comprimate de 250 mg. Tratamentul începe cu doze crescînde de la 250 la 750 mg/zi (în boala Wilson pînă la 1 500 mg/zi), urmate de un platou de întreținere cu 500-750 mg/zi, timp de 2-4 săptămîni și apoi descrește la 250 mg/zi timp de 1-2 luni.

Majoritatea terapeuților recomandă la nevoie, asocierea de vitamină B6, cupru și magneziu.

Sînt necesare controlul săptămînal al hemogramei și al urinei. Drogul poate dezvolta alergie încrucișată cu penicilina.

9. *Imunosupresia specifică prin anticorpi pasivi,* deși utilizată cu succes în boala izoimunizării anti-RH și transplantul de rinichi, este încă în stadiul experimental în poliartrita reumatoidă (Cerottini — în 1971 — folosește aloanticorpi pasivi anti Ig.G umane).

Vom analiza mai jos, împreună, efectele secundare ale mijloacelor imunodepresoare utilizate în clinica reumatologică. După cum se știe, actualele procedee imunodepresoare sînt grevate de numeroase și severe *efecte secundare.* Paollaggi apreciază moartea yatrogenă prin imunodepresoare la 2,2% din pacienți.

Doi din trei pacienți tratați cu imunodepresoare prezintă efecte secundare nedorite, iar la dozele eficace acestea apar practic la toți bolnavii. Efectele secundare trebuie cunoscute, iar manifestările lor clinice decelate precoce și combătute energic. Vom enumera în continuare aceste efecte.

a. *Scăderea rezistenței la infecții și activarea infecțiilor cronice* reprezintă cele mai redutabile efecte secundare, uneori cauzatoare de deces yatrogen. În cursul imunodepresiei se întîlnesc infecții acute grave (septicemii stafilococice, cu germeni gram-negativi sau cu micelii, meningoencefalite virale, bronhopneumonii, zona zoster întinsă) sau se activează vechi tuberculoze pulmonare, pielonefrite cronice, osteomielite. De aceea este necesar fie să asociem un antibiotic cu spectru larg de protecție, fie să urmărim bolnavul și să tratăm energic orice infecție

Scanned with OKEN Scanner

apărută. Imunodepresia se contraindică în principiu la purtătorii unor infecții cronice.

b. *Hipoplazia medulară* este de asemenea un efect secundar de temut. Leucopenia periferică sub 3 500/mmc, trombocitopenia sub 80 000/mmc și anemia importantă sub 2 500 000 hematii/mmc obligă la întreruperea drogului imunodepresor și tratament de corectare cu transfuzii de sînge, vitamina B6, anabolizante, „transplant" de măduvă hematogenă.

Orice tratament imunodepresor va fi supravegheat prin hemograme săptămînale.

c. *Manifestările digestive* pot fi ușoare (grețuri, balonări, pirozis) sau severe, prin efectul de distrugere a epiteliocitelor digestive, celule cu o rată de regenerare foarte mare (stomatite, gastrite hemoragice, diaree, enteropatie hemoragică descuamativă). Toleranța digestivă a tuturor imunodepresoarelor este precară, iar tulburările grave apar la antifolice, dar noi le-am întîlnit și la ciclofosfamidă.

d. *Modificările hepatice* sînt de mai multe tipuri : hepatite virale acute prin scăderea rezistenței la infecții, citonecroză (ciclofosfamidă) și colestază (alkilanți, radioterapie, D-Penicilamină). Întreruperea drogului și tratamentul hepatoprotector rezolvă în 3-4 săptămîni hepatopatia.

e. *Acțiunea iritantă locală* apare la folosirea endovenoasă, intraarticulară sau intrapleurală a citostaticelor.

f. *Manifestările cutanate* pot fi alergice, infecțioase, inflamatorii de contact (dermită radică). La ciclofosfamidă se întîlnește frecvent alopecia.

g. *Accidentele reno-urinare* sînt de asemenea frecvente. Se cunosc : litiaza urică după busulfan, pielonefritele acute sau acutizarea celor cronice, sindromul nefrotic la D-Penicilamină, insuficiența renală prin leziuni tubulare.

h. *Efectele gonadice* limitează folosirea imunodepresoarelor în afara perioadei de activitate gonadică. La bărbat scade maturarea spermatozoizilor, putîndu-se ajunge la azoospermie, iar la femeie se produc hipo- și amenoree.

i. *Efectul teratogen* apare la toate drogurile imunodepresoare.

j. *Efectul mutagen* este responsabil de riscul teoretic de ecloziune a unor boli maligne prin reducerea imunității antitumorale și modificarea genomului nuclear.

k. *Tulburările enzimatice* nu au corespondent clinic, dar se citează, la ciclofosfamidă, virarea metabolismului glucidic spre glicoliza anaerobă.

Toate aceste efecte secundare fac din terapia imunodepresoare, așa cum este ea concepută și utilizată în prezent, o medicație de excepție. Apelul la mijloacele imunodepresoare trebuie făcut după o matură chibzuință, după eliminarea contraindicațiilor și preciziunea beneficiilor, cunoscîndu-se bine drogul utilizat și supraveghind atent pacientul. Oricum

și oriunde este recomandabil ca introducerea terapiei imunodepresoare să se facă prin spitalizare, astfel ca, după cunoașterea comportamentului bolnavului la procedeul imunodepresiv respectiv să putem urmări cazul în ambulator.

Imunodepresia este practic indicată în toate reumatismele inflamatorii, rezistente la tratamentul instituit, care prezintă dezordini imunologice decelabile în laborator și nu au contraindicații care să rezulte din efectele secundare ale drogurilor sau procedeelor imunodepresoare.

IMUNOSTIMULATOARE

Aflată în prezent în stadiul incipient, imunostimularea reprezintă o adevărată speranță în bolile reumatice inflamatorii cu deficit imun și un ajutor important în terapia unor infecții cronice. Descoperirea efectelor imunostimulatorii ale unui derivat fenil-imido-tiazolic (clorură racemică), utilizat inițial ca antihelmintic, levamisolul, a pus la dispoziția practicienilor un compus care stimulează activitatea macrofagică și comportamentul limfocitelor T (în toate variantele sale). Inițial a fost folosit în sindroamele de mare deficit imun cu infecții severe recidivante, apoi în neoplazii. Levamisolul și-a găsit însă o indicație interesantă și plină de perspective în poliartrita reumatoidă. Utilizat după scheme diferite (una din ele presupune administrarea zilnică a cîte unui comprimat de 150 mg 20 de zile, apoi trei pe săptămînă) levamisolul produce, după o scurtă și pasageră perioadă de exacerbare a inflamației, un important efect benefic clinic, evoluînd paralel cu ameliorarea biologică și diminuarea titrului factorilor reumatoizi. Toleranța digestivă a drogului este satisfăcătoare, singurul efect secundar nedorit fiind, la dozele schemei citate, leucopenia, care s-a dovedit reversibilă la întreruperea tratamentului. Schema de tratament cu 2,5 mg/kg/zi, 3 zile pe săptămînă nu este grevată de efecte secundare nedorite (Amery).

Trebuie cunoscut și faptul că 20% din pacienți nu sînt susceptibili genetic de a răspunde imunostimulent la levamisol.

În etapa actuală utilizarea levamisolului în clinica poliartritei reumatoide și a altor boli reumatismale sau colagenoze cu deficit imun depistat prin testele efectuate „în vitro", se află încă în stadiul experimental, dar perspectivele terapeutice oferite de acest drog sînt deosebit de încurajatoare.

Se cunosc și alți compuși imunostimulatori : derivații de rutin, anabolizantele, vitamina A, vitamina E (doze mari, peste 1 000 mg/zi), dozele mici de ciclofosfamidă, vaccinul B.C.G., extractele naturale de plante (vîscum album). Nu avem însă cunoștință despre utilizarea lor sistematică în reumatologie.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL CHIRURGICAL ÎN REUMATOLOGIE

Chirurgia osteo-articulară oferă pacienţilor reumatici un număr relativ mare de tipuri de intervenţii. Acestea se practică în cadrul complexului terapeutic al bolilor reumatismale inflamatorii şi degenerative. Astfel, tratamentul chirurgical poate fi aplicat în stadiile incipiente ale bolilor reumatice inflamatorii (sinovectomii), în stadiile medii ale artritelor şi artrozelor (corectări capsulo-tendinoase) şi în stadiile tardive ale acestora, de anchiloză şi distrucţii (artroplastii).

Sinovectomiile se practică în stadiile I şi II ale poliartritei reumatoide, în sinovita vilopigmentară, în artritele periferice din spondilartrita anchilopoietică şi în reumatismul psoriazic. Înlăturarea sinovitei inflamante care „invadează" enzimatic structurile articulare constituite o măsură logică cu condiţia aplicării sale precoce, înaintea distrucţiei cartilaginoase sau osoase decelabile radiologic. Intervenţia este rezervată chirurgilor cu experienţă specială în acest domeniu, în centre dotate special pentru recuperarea motorie a pacienţilor.

Procentual, rezultatele globale locale foarte bune şi bune reprezintă în experienţa „de Seze", 30%, iar în experienţa Barnes, 75%.

Sinovectomia chirurgicală se practică în prezent la genunchi şi articulaţiile metacarpo-falangiene, la celelalte articulaţii neputîndu-se înlătura complet sinoviala. Intervenţia, presupune fie exereza membranei sinoviale articulare în întregime (inclusiv din recesuri şi de la limita osteocartilaginoasă), fie înlăturarea prelungirilor sinoviale peritendinoase. Efectuată după eşecul sinoviortezei sau la tineri la care sinoviorteza β-radiantă este contraindicată, sinovectomia chirurgicală precoce permite ameliorarea evoluţiei bolii.

Refacerea sinovialei patologice se produce în 9-12 luni, astfel încît sinovectomia chirurgicală trebuie încadrată în contextul terapeutic al bolii reumatice, reprezentînd un moment al tratamentului patogenic.

Intervenţiile corectoare paliative se practică în primul rînd în scopul evitării deformărilor şi dezaxărilor articulare. O dată produse, după „liniştirea" inflamaţiei articulare, se practică corectarea acestora prin capsulotomii, capsulectomii, tendotomii, tendorafii, osteotomii şi artrodeze în poziţii cît mai funcţionale cu putinţă. Aceste ultime tipuri de intervenţii se folosesc din ce în ce mai rar.

Artroplastiile reprezintă un progres important în recuperarea motorie a anchilozelor şi deformărilor articulare severe din reumatismele inflamatorii sau degenerative. Pentru şold se practică artroplastia capului femural (la tineri, cu cotil funcţional) sau artroplastia totală (la pacienţi peste 50 ani, cu distrucţie articulară importantă) cu proteza Mac Kee-Postel (metalică) sau Charnlley (cotil de plastic, cap femural metalic). Rezultatele motorii favorabile reprezintă procentul 65 pînă la 80%, complicaţia cea mai de temut fiind infectarea osului în care s-a înserat proteza.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru genunchi s-au imaginat proteze axiale, în cazul distrucţiilor mari sau proteze parţiale : platou tibial Mac Intosh, bicondiliene Freeman sau monocondiliene.

La nivelul degetelor se practică rezecţia capetelor osoase diartrodiale, înserarea unei lame de silastic în cele două falange şi refacerea funcţională a aparatului ligamentar.

Există tipuri de proteze pentru majoritatea articulaţiilor.

Locul chirurgiei în tratamentul bolilor reumatismale nu este singular. Chirurgia se află alături de şi în succesiunea unor mijloace medicale şi balneofizioterapice complexe, avînd un rol important în recuperarea motorie a reumaticilor invalidaţi.

În fazele inflamaţiei acute articulare *măsurile ortopedice* pot ajuta bolnavul prin imobilizarea articulaţiilor afectate în poziţii funcţionale poziţii care se opun deformărilor şi dezaxărilor. În acest fel repausul articular contribuie la ameliorarea mai rapidă a puseului evolutiv.

SINOVIORTEZELE

Laboriozitatea şi eşecurile sinovectomiilor au condus la apariţia ideii înlăturării chimice sau radiante a ţesutului sinovial. Noţiunea de sinoviorteză (pentru unii autori termenul a rămas sinovectomie chimică) a fost introdusă în literatura medicală de Delbarre care o defineşte drept „metodă nechirurgicală de distrucţie-reconstrucţie a unei sinoviale anormale".

Aşadar, sinoviorteza este metoda prin care, introducîndu-se în cavitatea articulară o substanţă chimică sau radioactivă, se determină necroza structurilor superficiale ale sinovialei inflamate, urmată de refacerea sa cicatriceală, cu ţesut de tip hipofuncţional.

Administrarea intraarticulară a drogurilor citostatice, a aurului coloidal neradioactiv, a cloramfenicolului sau a antipaludicelor, în măsura în care nu produc necroze sinoviale, nu se încadrează în noţiunea de sinoviorteză sau sinovectomie chimică. Aceste metode terapeutice, reprezintă folosirea locală a unor droguri cu acţiune generală, în vederea concentrării lor în sinovială.

Sinoviortezele se împart deci în chimice şi β-radiante.

Sinoviortezele chimice sînt de două feluri :

— cu acid osmic ;
— cu săruri de sodiu ale acizilor graşi (varicocid).

Sinoviortezele β-radiante actuale prezintă patru variante :

— cu aur coloidal 198 ;
— cu ytrium ^{90} ;
— cu erbium ^{169} ;
— cu rhenium ^{186}.

SINOVIORTEZA CHIMICĂ CU ACID OSMIC

În 1947 Reiss și Swenson au preconizat, ca agent chimic pentru distrugerea sinovialei, acidul osmic. Ei au abandonat metoda deoarece nu puteau stăpîni efectele secundare ale injectării intraarticulare de acid osmic. Abia în 1958, Berglof și Berglund au standardizat metoda evitării acestor efecte secundare prin administrarea prealabilă de barbiturice și injectarea intraarticulară de xilină și hidrocortizon.

Tehnica recomandată ulterior de Verhaeghe constă în folosirea unei soluții de acid osmic 1% în apă distilată, conservată la întuneric și la maximum 4°C, timp de cel mult 4 săptămîni. După administrare de barbiturice intramuscular se injectează intraarticular 3-4 ml xilină 2%. Apoi, pe același ac se introduce o cantitate variabilă de acid osmic (în genunchi 10 ml 1%, în gleznă 3 ml 1%, în pumn 2 ml 1%). În continuare se introduc 1-0,5 ml de acetat de prednisolon. În primele 8-24 ore după injectare, la majoritatea cazurilor se produce o exacerbare a durerii — controlabilă cu antalgice curente — concomitent cu creșterea volumului exudatului. Efectele favorabile asupra durerii, mobilității, tumefierii și căldurii locale apar după 72 ore, menținîndu-se la majoritatea cazurilor pînă la un an. După acest interval rezultatele locale se degradează mai rapid decît în cazul folosirii izotopilor ß-radianți (Menkes).

Rezultatele globale foarte bune și bune după o perioadă medie de observare de 7 luni apar la 59% din pacienți. Ele se degradează în timp (47% la 7 ani — Kajander și Ructosi). Bergloff obține 100% rezultate favorabile.

Urmărirea bioptică a sinovialei supuse sinoviortezei după 13 zile și, respectiv, după 4 luni a indicat în ultimul stadiu aspect scleros cvasinormal. Macrofagele sinoviale și condrocitele cartilajelor diatrodiale conțineau particule de acid osmic fagocitate.

Temîndu-se de efectul toxic al acidului osmic pe cartilagiile de creștere, toți autorii contraindică folosirea acestui tip de sinoviorteză la copii.

Injectarea strict intraarticulară este obligatorie.

Sinoviorteza chimică cu acid osmic constituie o metodă utilă în tratamentul stadiilor incipiente (I și II Steinbrocker) de poliartrită reumatoidă. Ea poate fi repetată la nevoie cu rezultate ameliorate.

SINOVIORTEZA CHIMICĂ CU VARICOCID

În 1970 D. Niculescu, comunică efecte favorabile la 97% din cele 70 articulații inflamate în care a introdus produsul comercial Varicocid (R.D.G.). Acest medicament conține săruri de sodiu ale acizilor

Scanned with OKEN Scanner

graşi şi el a fost folosit iniţial pentru sclerozarea varicelor. Perioada scurtă de observaţie (1 lună-1 an) şi lipsa confirmărilor ulterioare nu permit însă concluzii valabile în legătură cu această metodă interesantă.

SINOVIORTEZA β-RADIANTĂ CU AUR ^{198}

Muller (1950) şi Hansen împreună cu Hang (1950) au reuşit retrocedarea exudatelor pleurale şi peritoneale folosind radiaţia β a aurului ^{198}, injectat intracavitar. În 1964, Makin şi Robin au folosit, pentru prima dată în reumatologie, Aurul radioactiv ^{198} prin injectare a 10 mili-Curie în fiecare din cei 33 genunchi hidartritici trataţi ; efectele net favorabile au apărut la 27 din cazuri.

Au^{198} s-a utilizat apoi la loturi mari de bolnavi reumatici (în 1967 Virkunen a efectuat 156 injectări cu 67% rezultate bune şi foarte bune ; Delbarre — 144 injectări cu 80% rezultate bune şi foarte bune).

Tehnicile recente par să excludă Au^{198} dintre metalele radioactive folosite pentru sinoviorteză din cauza sensibilizării bolnavilor care în prealabil au primit crizoterapie, a prezenţei radiaţiei γ-parazite, cu penetraţie foarte mare, dar mai ales datorită descoperirii şi folosirii izotopului 186 al Rhenium-ului, emiţător aproape pur de radiaţii β. Totuşi, experienţa acumulată pînă în prezent se bazează în cea mai mare măsură pe Au^{198}.

Expunem mai jos tehnica folosirii Au^{198} coloidal, aşa cum a fost comunicată de noi în 1972 şi 1975 [302, 305].

Administrarea izotopului se face prin puncţie articulară, după evacuarea excesului de lichid sinovial. Cantitatea de izotop se măsoară în miliCurie şi variază după volumul articulaţiei (genunchi — 6 mCi, pumn — 3 mCi). În cazul injectării concomitente în mai multe articulaţii nu se depăşeşte doza totală de 10-12 mCi. Trebuie controlată cu orice mijloace prezenţa acului în articulaţie, în special la articulaţiile mici, deoarece injectarea paraarticulară poate duce la necroze severe. După injectarea izotopului, pentru a „spăla" acul, se introduc în articulaţie 0,5-1 ml xilină 1%. Deşi sinoviortezele β-radiante se pot practica curent în ambulator, s-a recomandat pacienţilor repaus articular de 3-4 zile.

Efectele locale favorabile se instalează în 3-14 zile, la 90% din pacienţii cu poliartrită reumatoidă selectaţi în stadiile I şi II şi la 60-70% din pacienţii neselectaţi.

În experienţa noastră efectele locale foarte bune şi bune se menţin după un an în procent foarte ridicat (90%). După 5 ani de observaţie 45% din articulaţiile supuse sinoviortezei prezintă încă o stare locală bună.

Efectele secundare notate sînt de mică importanţă şi controlabile prin medicaţia curentă : exacerbarea durerii la 20-40% din cazuri, eri-

Scanned with OKEN Scanner

tem tegumentar la locul punctiei (radiodermită de contact prin greşeală tehnică), alergii la aur (crizoterapie în antecedente).

Iradierea gonadică cu Au^{198} la persoanele în plină perioadă de procreere este importantă. Acest fapt face ca sinoviorteza radioactivă a şoldurilor să fie contraindicată la indivizii care nu au împlinit 50 ani. La tineri se va prefera sinoviorteza chimică a şoldurilor cu acid osmic.

Sinoviorteza genunchilor cu Au^{198} echivalează, în ceea ce priveşte iradierea gonadică, cu cea realizată într-o urografie [244].

Vehicularea trans-sinovială a izotopului şi transportarea sa limfatică spre ganglionii limfatici regionali determină o iradiere limfo-reticulară greu de apreciat. Un studiu recent al lui Stevenson descoperă leziuni cromozomiale în limfocitele sanguine a 8,5% din 15 femei supuse unor sinoviorteze cu Au^{198}. Această lucrare atrage atenţia asupra posibilităţilor teoretice ca prin utilizarea izotopilor β-radianţi la persoane tinere, să se uşureze carcinogeneza şi ecloziunea bolilor maligne de sistem sau sanguine.

Sinoviorteza β-radiantă cu Au^{198} rămîne totuşi valoroasă în cazul selectării judicioase a cazurilor (P.R. seropozitive în stadiile I sau II, în special în formele obligoarticulare). Ea se practică în contextul terapeutic general al bolii conducînd la îmbunătăţirea condiţiei corticoterapiei (sevraj sau reducerea dozelor), la folosirea mai puţin intensivă a antalgic-antiinflamatoarelor. După sinoviorteză noile pusee inflamatorii survin mai rar, ocolind articulaţiile tratate.

În ţara noastră, folosirea Au^{198} coloidal pentru sinoviorteze poate fi permisă cu condiţia respectării tehnicii de administrare şi a protecţiei antiradiaţii; se vor elimina tinerii în perioada de procreere (articulaţiile şoldurilor). Avantajele folosirii Rheniumului[116] vor face probabil ca sinoviortezele radiante cu Au^{198} să rămînă o etapă importantă de debut în terapeutica radiantă locală a P.R.

SINOVIORTEZA β-RADIANTĂ CU $YTRIUM^{90}$

$Ytrium^{90}$ constituie un izotop emiţător de radiaţie β pură cu cea mai mare penetraţie în ţesuturile vii (în medie 3,6 mm şi maximum 11 mm). Utilizarea sa clinică în terapia P.R. este rezervată în special genunchilor sau articulaţiilor mari cu panus sinovial important (sinovită hiperplazică).

Precauţiunile tehnice se referă îndeosebi la regurgitarea izotopului pe piele, unde produce necroze cutanate jenante. De aceea, lavajul acului cu apă distilată sau cu soluţie de xilină este obligator, iar injectarea strict intraarticulară, o condiţie „sine qua non".

Dozele de radiaţie administrate sînt cele citate la Au^{198}.

Rezultatele globale favorabile, pe o durată medie de observaţie de un an, sînt prezente la o medie de 65-80% din pacienţii la care s-a

practicat sinoviorteza β-radiantă cu Y^{90} (Delbarre). Datorită puterii mari de penetrație, Y^{90} determină distrugerea unei cantități mai mari de țesut sinovial, astfel încît la 1/5 din cazuri factorii reumatoizi dispar din lichidul sinovial.

Se contraindică folosirea Y^{90} la articulațiile mici sau la articulațiile coxofemurale. Articulația de elecție pentru Y^{90} este genunchiul cu panus sinovial hiperplazic.

SINOVIORTEZA β-RADIANTĂ CU ERBIUM ^{169}

Erbium^{169} este un izotop emițător de radiații β și γ cu o redusă putere de penetrație în țesuturile vii (în medie 0,3 mm, maximum 1 mm). Datorită acestor caracteristici se utilizează pentru sinoviorteza articulațiilor mici, metacarpo-falangiene sau metatarso-falangiene, eventual interfalangiene.

Tehnica abordării prin puncție a acestor articulații mici este dificilă. Injectarea izotopului trebuie făcută strict intraarticular. Doza administrată este de 0,5-1 mCi pe articulație.

Rezultatele globale favorabile sînt relativ reduse (40-50%). Efectele secundare (îndeosebi necrozele cutanate) apar însă destul de frecvent, datorită injectării dificile strict intraarticulare.

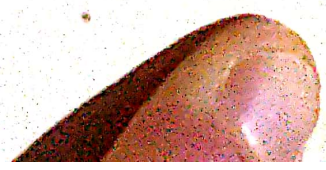
SINOVIORTEZA β-RADIANTĂ CU RHENIUM^{186}

Acest tip de sinoviorteză înlocuiește treptat pe cea cu Au^{198} datorită avantajelor fizice ale izotopului.

Tabelul nr. 7

CARACTERISTICLE FIZICE ALE IZOTOPILOR UTILIZAȚI PENTRU SINOVIORTEZA β-RADIANTĂ (DUPĂ MENKES)

Izotopul	Perioada de înjumătățire	Radiațiile	Penetrația în țesuturile vii	
			medie	maximă
Au^{198}	2,7 zile	β, γ	1,2 mm	3,6 mm
Y^{90}	2,7 zile	β	3,6 mm	11 mm
Er^{169}	9,5 zile	β, γ	0,3 mm	1 mm
Rh^{186}	3,7 zile	β, γ puțin	1,2 mm	3,7 mm



Scanned with OKEN Scanner

În tratamentul P.R. şi al altor artrite inflamatorii cu panus sinovial, sinoviortezele reprezintă un real progres. Fundamentarea rolului membranei sinoviale în declanşarea şi întreţinerea inflamaţiei reumatoide justifică utilizarea unor metode locale de tratament. Între acestea, sinoviortezele β-radiante, chimice şi sinovectomiile şi-au dovedit utilitatea şi eficacitatea îndelungată.

Sinoviortezele sînt bine tolerate de bolnavi ; ele pot fi repetate la nevoie chiar în ambulator. Efectele secundare imediate sînt minime şi controlabile. Erorile tehnice pot fi însă urmate de necroze paraarticulare supărătoare.

În ce priveşte efectele secundare după un număr mare de ani este prudent să ne referim la riscul teoretic crescut de carcinogeneză sau leucemogen după iradierea internă. De aceea este bine să evităm sinoviorteza β-radiantă la tineri, unde trebuie să preferăm acidul osmic.

Ca o menţiune aparte atragem atenţia asupra iradierii repetate a medicului care practică un număr mare de sinoviorteze.

Notăm mai jos, concluziv, cîteva date importante privind sinoviorteza principalelor articulaţii.

Tabelul nr. 8

TABEL SINOPTIC CU PRINCIPALELE DATE PRIVIND SINOVIORTEZELE ÎN BOLILE REUMATISMALE INFLAMATORII

Articulaţia	Sinoviorteza de elecţie	Doza	Rezultatele favorabile %	
			La 1 an	La 2 ani
1	2	3	4	5
Genunchi	$Ytrium^{90}$	3–6 mCi	80%	65%
Umeri	$Rhenium^{186}$, Aur^{198}	3 mCi	70%	50%
Coate	$Rhenium^{186}$,Aur^{198}	3 mCi	80%	55%
Pumni	$Rhenium^{186}$, Aur^{198}	2 mCi	75%	45%
Metacarpo-falangiene, Interfalangiene	$Erbium^{169}$	0,5-1 mCi 0,25-0,5 mCi	60%	45%
Coxo-femurale tineri	Acid osmic	10 ml din sol. 1%	90%	90%
vîrstnici	$Rhenium^{186}$	6-8 mCi	80%	80%
Glezne	$Rhenium^{186}$, Aur^{198}	3 mCi	65%	45%

Rezultatele favorabile reprezintă cifrele medii calculate după cele comunicate de autorii consultaţi.

Raţiunea sinoviortezelor chimice sau β-radiante se bazează în primul rînd pe demonstrarea efectului clinic favorabil în comparaţie cu loturi-martor care au primit fie metalul respectiv neradioactiv, fie placebo (ser fiziologic). În al doilea rînd controlul lichidului sinovial şi biopsia sinovială după sinoviorteză au indicat reducerea constantă şi importantă a elementelor citoenzimologice sau histologice de inflamaţie.

Refacerea sinovialei se face lent printr-un ţesut sinovial cicatriceal, hipofuncţional.

Urmărirea îndelungată a cazurilor supuse sinoviortezei a indicat menţinerea rezultatelor favorabile la 44-38% din acestea după 5 ani (I. Urseanu, respectiv Galmiche).

Sinoviortezele chimice sau β-radiante se practică în complexul terapeutic stadializat al poliartritei reumatoide şi al celorlalte reumatisme inflamatorii.

Scanned with OKEN Scanner

BOLILE REUMATISMALE INFLAMATORII

REUMATISMUL ARTICULAR ACUT

Reumatismul articular acut (R.A.A.)este cunoscut şi sub denumiriie de „rheumatic fever", „boală Bouillaud-Sokolski", „reumatism poliarticular acut", „reumatism cardioarticular" ş.a.

O.M.S. (1966, buletin nr. 342) consideră reumatismul articular acut drept „boală inflamatorie care survine ca o consecinţă a infecţiei cu streptococi din grupul A" (Lancefield).

În monografia din 1964, N. Lupu şi V. Ciobanu definesc boala ca pe o afecţiune generală inflamatorie cu etiopatogenie streptoalergică şi localizare predominent cardio-articulară, avînd caracteristică morfologică nodulul Aschoff, evoluţie cronică cu recidive şi frecvente sechele cardiace.

EPIDEMIOLOGIE

Boala afectează cu precădere persoanele cu vîrste cuprinse între 7 şi 15 ani, dar se menţine la o incidenţă notabilă în perioada de adolescenţă şi a adultului tînăr pînă la 20-25 ani. Adultul şi vîrstnicul fac în mod excepţional primul atac de reumatism articular acut, care îmbracă caracter clinic atenuat, de obicei fără cardită. Nu se cunosc diferenţe semnificative de sex, dar sînt întîlnite forme mai severe la fete. În colectivităţi (şcoli, internate, cămine, unităţi militare) frecvenţa afecţiunii se corelează cu incidenţa crescută a infecţiilor streptococice, de regulă faringiene.

Prin creşterea nivelului de trai, îmbunătăţirea condiţiilor de habitat şi intervenţia sistematică a organelor sanitare în scop profilactic (îndeosebi după folosirea antibioticelor bactericide), incidenţa reumatismului articular acut a scăzut evident, fiind urmată şi de reducerea sechelelor valvulare.

Scanned with OKEN Scanner

ETIOLOGIE

În prezent este unanim recunoscut rolul cauzal al infecției cu streptococi β-hemolitici din grupul A (Lancefield).

Această afirmație a fost susținută cu următoarele argumente importante :

— fiecare puseu de reumatism articular acut este precedat de o infecție streptococică manifestă clinic (angină, abces dentar, scarlatină, erizipel ș.a.) ; 5% din infecțiile premonitorii evoluează însă subclinic, neputînd fi evidențiate anamnestic ;

— indicatori biologici semnează contactul cu streptococul : evidențierea sa în cultura din exudatul faringian, prezența anticorpilor cu viață *scurtă* — A.S.L.O. (antistreptolizina O) A.H.U. (antihialuronidaza), A.D.P.P.Na (antidifosfopiridin nucleotid activat streptococic), A.D.R.N. (antidesoxiribonucleaza), dar mai ales creșterea titrului acestora în dinamică, prezența anticorpilor cu viața *lungă* — anti-M ;

— eficacitatea tratamentului antistreptococic (penicilină, eritromicină) în vindecarea puseului, dar mai ales în profilaxia primară și secundară a bolii.

Infecția streptococică ocupă un loc important în geneza unor boli cuprinse actualmente în conceptul patogenic de boli poststreptococice (printre care : reumatismul articular acut, glomerulonefrita acută difuză, eritemul nodos poststreptococic și purpura reumatoidă).

Clinica infecției streptococice cuprinde, în ordinea frecvenței : angina acută streptococică ; amigdalita cronică criptică cu pusee de acutizare streptococică ; sinuzita streptococică ; abcesul dentar ; granulomul apical dentar cu acutizări streptococice ; scarlatina ; erizipelul ; abcesele și flegmoanele streptococice tegumentare ; plăgile suprainfectate cu streptococi ; infecțiile puerperale streptococice ș.a.

Contaminarea streptococică se realizează pe cale directă, aerogenă, dar și indirect, prin lapte, alte alimente, praf.

Pentru precizarea originii streptococice a infecției clinice, de mare folos sînt : leucocitoza, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor și a titrului A.S.L.O. (începînd cu ziua a 5-a a infecției). Confirmarea se face prin evidențierea streptococului β-hemolitic în cultura din exudatul faringian.

Medicina contemporană a preluat și îmbogățit noțiunea de *„infecție de focar“* definită astfel de Vogel, reconsiderînd-o în lumina concepțiilor imunopatogenice actuale. Astfel, tolerarea histologică și imunologică a prezenței germenilor cu antigenitate definită în focare limitate din organism (amigdale, sinusuri ale feței, alveolă dentară apicală,

Scanned with OKEN Scanner

colecist, apendice, anexe genitale, prostată) produce o „iritare" cronică nespecifică a sistemului imunocompetent, determinînd stări de hiperreactivitate umorală sau celulară. În acest mod, acutizarea infecției de focar sau apariția unei noi infecții în organism determină o reacție imună exagerată, posibil patogenă.

Streptococul β-hemolitic din grupul A (Lancefield) reprezintă un puternic stimul antigenic, determinînd apariția a trei grupe de anticorpi circulanți : antiperete streptococic (antiglucozamină și galactozamină) ; antimembrane citoplasmatice streptococice (antigene proteice : M, T, R) ; antitoxine și antienzime streptococice (streptolizină, streptodornază, hialuronidază, dezoxiribonuclează, difosfopiridinnucleotidază ș.a.).

S-a renunțat la izolarea presupuselor tipuri de streptococi reumatigeni, deoarece, pe lîngă cei din grupul A, s-au dovedit incriminabili și streptococi din grupele B, C, F, D (Freedman — 1971).

În ultimii ani se subliniază din ce în ce mai mult *rolul organismului gazdă*. Plecînd de la observația că 60% din copiii unei colectivități erau purtători sănătoși de streptococ β-hemolitic (experiența Nashville) și remarcînd că numai 2—3% din bolnavii cu angine streptococice și 2,5% din cei scarlatinoși fac reumatism articular acut, numeroși autori subliniază rolul preponderent al reacției gazdei, în comparație cu intensitatea, durata și tipul infecției streptococice.

Au fost semnalați ca „markers" genetici care semnează riscul crescut de boală : familiile homozigote (frecvența R.A.A. ajunge la 20% din membrii acestora — Freedman) și secretarea antigenului H (grup sanguin — Glynn, Halborow).

În 1976, I. Urseanu, C. Macarie și colab. au depistat o reducere a funcțiilor polimorfonuclearelor sanguine în puseul de reumatism articular acut, emițînd ipoteza unei toleranțe macrofagice față de infecția streptococică, coroborate cu o hiperreactivitate umorală compensatoare. Aceste elemente relevă rolul patogen ale reacției gazdei la contractarea, tolerarea sau exacerbarea infecției streptococice.

O recentă observație vine să tulbure puțin certitudinile în legătură cu etiologia strict streptococică a carditei reumatismale. Freedman citează o cardită tipic reumatică la maimuțe, generată de un virus (Coxsakie B_4), la care, în leziunile de stenoză mitrală, s-au evidențiat antigenii virali. Acest fapt readuce în discuție ipotezele virale (D. Danielopolu, Lutembacher) sau streptovirale (I. Păunescu-Podeanu, Zaleski) asupra etiologiei reumatismului articular acut.

Totuși, în momentul actual, acceptarea rolului cauzal al streptococului β-hemolitic în reumatismul articular acut este o chestiune dovedită, ce servește la organizarea luptei profilactice și la succesul terapeutic în această boală.

Scanned with OKEN Scanner

PATOGENIE

Mecanismul sau mecanismele prin care streptococul determină apariția inflamației articulare sinoviale, a nodulului Aschoff și a leziunilor endocardice valvulare sau miocardice rămîn deocamdată neprecizate. Ipotezele care încearcă să clarifice patogenia reumatismului articular acut nu sînt susținute, în primul rînd, de un model experimental care să corespundă exigențelor tuturor cercetătorilor.

În momentul actual rămîn în discuție următoarele ipoteze patogenice :

— inflamație prin invazie microbiană directă (de tip septicemic) cu forme *L* de streptococ ;

— inflamație toxico-enzimatică sinovială și cardiacă, datorită enzimelor streptococice difuzate în organism care acționează prin fragilizarea membranelor lizozomale (streptolizina *S*, hemostreptolizina) ;

— inflamație imunologică, care, la rîndul său, poate urma două căi :

— complexe imune cu exces de anticorpi (Ac.) și reacție de tip „boala serului" ;

— mecanism autoimun de tip încrucișat prin anticorpi față de antigene streptococice similare cu structuri sinoviale, endocardice, miocardice, vasculare ș.a. ale organismului uman.

Ipoteza bacteriologică (septicemia cu forme *L*) nu a putut fi susținută prin culturi doveditoare și nici prin model experimental.

Ipoteza toxico-enzimatică se bazează pe posibilitatea declanșării unei artrite experimentale prin injectare intraarticulară de hemostreptolizină (Weissmann — 1965). Dar două argumente importante scad valoarea sa. În primul rînd, difuzibilitatea toxinei la distanță de focarul infecțios este împiedicată, pe căi limfatice sau sanguine, de mecanisme proteolitice sau imunologice. În al doilea rînd, în reumatismul articular acut nu există o relație corespunzătoare între intensitatea infecției streptococice și gradul sau extinderea leziunilor viscerale.

Asemănările dintre reumatismul articular acut și boala serului (perioada de latență, artrite acute sterile pasagere) au dat naștere ipotezei mecanismului inflamației imunologice de tip „boala serului". În reumatismul articular acut însă perioada de latență este foarte lungă, iar martorul reacției de acest tip, consumul complementului, lipsește, remarcîndu-se chiar o creștere a sa în ser și în lichidul sinovial. Practic, în prezent, ipoteza „de lucru" în explicarea patogeniei rămîne cea a bolii autoimune prin anticorpi reacționînd încrucișat cu structuri antigenice similare prezente, pe de o parte, în membranele citoplasmatice sau peretele streptococic, iar, pe de altă parte, în structurile conjunctive sau musculare ale gazdei.

Schematizăm mai jos principalii anticorpi antistreptococici ce reacționează încrucișat cu structuri umane.

Scanned with OKEN Scanner

STREPTOCOC PATOGEN
(Hemolitic grupele A, B, C, F. D — Lancefield)
↓
Reacţia gazdei
↓
Anticorpi antistreptococici

Anticorpi antiperete streptococic (antigen polizaharidic) reacţionînd încrucişat cu glicoproteine de structură umană	Anticorpi antimembrană citoplasmatică streptococică (antigen proteic — M,T,R,) reacţionînd încrucişat cu structuri musculare	Anticorpi martori (nu reacţionează încrucişat cu structuri umane)
↓	↓	↓
Sinovită, Valvulită, Noduli subcutanaţi, Leziuni ale ţesutului conjunctiv	Miocardită, Arterită, Miozită	A.S.L.O., A.H.U., A.D.R.N., A.D.P.P.N.a, ş.a.

Prezenţa populaţiei numeroase de anticorpi subliniază existenţa unei stări de hiperreactivitate umorală a organismului, element de particularitate a „terenului" gazdei.

La pacienţii cu reumatism articular acut există de asemenea şi o stare de hiperreactivitate celulară (tardivă) la antigeni streptococi de structură. Concentrîndu-se în ţesutul „ţintă", anticorpii citaţi îşi coroborează acţiunile cu efectele infiltratului limfocitar şi determină : modificări de substanţă fundamentală (turgescenţă fibrinoidă), edem, infiltraţie celulară şi leziuni toxice prin distrucţie lizozomală, activare de mediatori chimici de tip bradikininic, de componente ale complementului (local) ş.a. În acest fel boala (inflamaţia acută) apare ca o consecinţă a acţiunii tisulare locale a anticorpilor antistructuri sinoviale, endocardice, miocardice ş.a., explicîndu-se astfel lipsa de consum a complementului global.

Un rol patogenic important îl au reinfecţia streptococică sau stimulul antigenic continuu din infecţia de focar. În faza iniţială a răspunsului imun anamnestic „recunoaşterea" streptococului de către macrofag se face cu ajutorul limfocitului T memorator şi a unei Ig. G opsonine, activatoare a complementului C_3b.

Ig. G opsonina stabileşte o punte între bacterie (cu fragmentul Fab) şi receptorul membranal specific al macrofagului (fragmentul Fc). Datorită acestei reacţii anamnestice producerea anticorpilor sau intrarea în acţiune a infiltratului limfocitar are loc mai intens şi mai rapid, explicînd riscul crescut de cardită şi reducerea intervalului „liber" la pacienţii cu recidive de reumatism articular acut.

Un factor recent incriminat în patogenia carditei reumatismale este streptocina A (bacteriostatic secretat de germen), care se fixează pe membranele miofibrelor cardiace, alterîndu-le şi transformîndu-le în structuri autoantigenice (Tagg şi Mc Given — 1972). Ipoteza necesită însă confirmări.

La efectul de adjuvant imunologic al infecției de focar, N. Lupu și V. Ciobanu acordă importanță hipersensibilității tardive la antigenele tuberculoase.

Sistemul endocrin determină variații în intensitatea inflamației, amplificînd-o (exces de tiroxină și S.T.H.) sau reducînd-o (A.C.T.H., glicocorticoizi).

MORFOPATOLOGIE

Inflamația care caracterizează reumatismul articular acut evoluează în patru etape :

— faza mucoidă ;
— faza fibrinoidă ;
— faza granulomatoasă ;
— faza de cicatrizare.

În primele două faze se produc modificarea tinctorialității substanței fundamentale, schimbarea raportului proteoglicani/glucozaminoglicani, „iritarea" fibroblastică, degenerescența fibrinoidă.

În faza granulomatoasă apare nodulul Aschoff, cu diametrul de 500-1000 μ, reprezentînd leziunea specifică reumatismului articular acut. El are un centru de turgescență fibrinoidă (substanță complexă neoformată compusă din fibrină, imunoglobuline, polipeptide, glucozaminoglicani — rezultată din modificarea matricei și a fibrelor conjunctive din focar). În jurul acestui nucleu se află dispusă o coroană de histiocite mari, bazofile, mono- sau polinucleate. La periferie, al treilea strat este reprezentat de o populație celulară limfoplasmocitară, între care remarcăm și numeroși fibroblești.

Cicatrizarea se realizează pe seama componentelor celulare conjunctive (fibroblești — fibrociți).

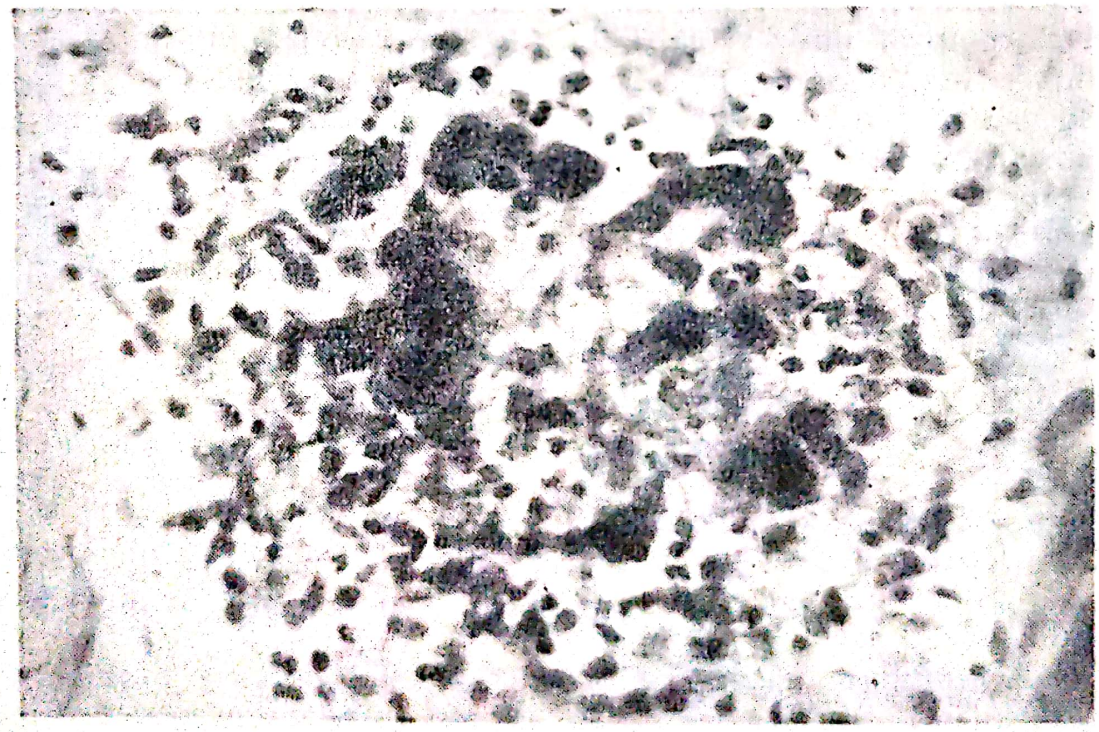
Leziunile cardiace sînt : miocardita interstițială focală, benzile de necroză atrială cu palisade celulare bazofile (V. Ciobanu), endocardita valvulară la început edematoasă, apoi verucoasă și, în final, vicios-cicatriceală, pericardita edematosfibrinoasă. Nodulii Aschoff au fost evidențiați și în leziunile valvulare considerate clinic inactive.

Leziunile sinoviale sînt reprezentate de : vasodilatație, infiltrate perivasculare cu polimorfonucleare și limfo-plasmocite, noduli Aschoff, exudație.

Coronarita reumatică, ca și alte afectări vasculare cuprind proliferarea, uneori verucoasă, a intimei și hiperplazia concentrică a mediei musculare.

Nodulii subcutanați din reumatismul articular acut prezintă un centru de degenerescență a colagenului, înconjurat de infiltrat limfo-

a



b

Fig. 2. a — Nodul reumatismal miocardic (Aschoff); b — nodul reumatismal miocardic (detaliu): necroză fibrinoidă centrală, histiocite pericentral și infiltrat limfocitar. Colecția dr. D. Popescu-Micloșanu

Scanned with OKEN Scanner

plasmocitar şi eozinofilic, pe fondul unei hipovascularizaţii cu proliferare endovasculară.

Majoritatea leziunilor reumatismale din alte organe (pulmon, creier, rinichi, ficat, splină, ochi ş.a.) se datorează în primul rînd endarteritei proliferative.

SIMPTOMATOLOGIE

După atenuarea infecţiei streptococice urmează un interval „liber", pe care unii autori l-au numit „stare postanginoasă". Pacientul este uneori palid, inapetent, subfebril intermitent. Alteori starea lui clinică este normală.

Debutul bolii este de obicei brutal, printr-o *poliartrită acută febrilă*. Sînt afectate brusc, de regulă la trezirea matinală, articulaţiile mari cu importantă impotenţă funcţională. Artritele au caractere fluxionare, mobile („saltante"), fugace.

Manifestările generale la debut sînt : febră, facies vultuos, transpiraţii abundente, tahicardie, oligurie. În prezent acest debut tipic este mai puţin frecvent. Se întîlnesc mai ales oligo sau chiar monoartrite, stare subfebrilă, afectare moderată a stării generale, astfel încît sîntem nevoiţi să introducem în diagnostic criterii evolutive (vindecare fără sechele) şi chiar terapeutice (răspuns specific favorabil la salicilaţi).

Manifestările cardiace apar la 75% din copiii cu reumatism articular acut ; această frecvenţă scade însă cu vîrsta.

În primele două săptămîni se evidenţiază tulburările E.K.G. considerate benigne : blocul atrio-ventricular de gradul I (p-R alungit peste 0,20 s) şi ritmurile atriale ectopice (ritmul sinusului coronar — Zahn — sau ritmul atrial migrator — wandering pace-maker). Aceste manifestări funcţionale sînt consecinţa inflamaţiei ţesutului nodal atrial.

Afectarea severă cardiacă este însă reprezentată de :

— endocardita reumatismală :
  — valvulară ;
  — parietală ;
— miocardita interstiţială ;
— pericardita reumatismală :
  — fibrinoasă ;
  — exudativă ;
— pancardita reumatismală malignă.

După o fază edematos-fibrinoasă, endocardita valvulară devine verucoasă, apoi cicatriceal activă, moment în care se percep suflurile şi

modificările zgomotelor cardiace care permit diagnosticul. Constituirea insuficienței mitrale are loc în 2-3 săptămîni, a insuficienței aortice, în 6 săptămîni, iar a stenozei mitrale, în 3-6 luni. *

În faza edematoasă a stenozei mitrale este posibilă ascultarea suflului telediastolic (Carrey-Coombs) care poate fi total reversibil sub tratament, însemnînd oprirea evoluției spre leziunea mitrală definitivă.

Suflul mezosistolic va fi ținut în observație, deoarece la mai bine de 25% din cazuri dispare la vîrsta adultului tînăr.

Reumatismul articular acut afectează foarte rar valvele inimii drepte, tricuspida sau sigmoidele pulmonare.

Endocardita parietală reumatismală este excepțională și se precizează clinic cu dificultate. Pledează pentru acest diagnostic semnalarea microemboliilor și leziunea subendocardică E.K.G.

Endocardita reumoseptică nu este acceptată de unii autori. În practica clinică noi am întîlnit, la pacienți cu reumatism articular acut în antecedente, situații în care, în cursul unui puseu reumatic inflamator s-a produs și endocardita valvulară cu hemoculturi pozitive (streptococ). Boala poate surveni îndeosebi la paciente la care infecția streptococică se cantonează în sfera genitală (avort septic).

Miocardita reumatică de tip interstițial se evidențiază clinic prin : dureri toracice anterioare, dispnee, cardiomegalie, sufluri sistolice de dilatație cardiacă, galopuri, tulburări de ritm, semne de insuficiență cardiacă (de obicei dreaptă) greu reductibilă. Apariția sa pe fondul poliartritelor febrile saltante ușurează diagnosticul etiologic al afectării miocardice.

Pericardita reumatismală fibrinoasă este fugace, scăpînd de obicei clinicienilor datorită dispariției rapide a frecăturii pericardice.

Pericardita exudativă prezintă însă un tablou zgomotos : dureri precordiale vii, anxietate, dispnee, frecătură pericardică sus situată, șoc apexian în interiorul ariei matității cardiace, puls paradoxal, hipotensiune arterială, semne de insuficiență cardiacă hipodiastolică. E.K.G. indică leziune-ischemie subepicardică, iar examenul radiologic descoperă semnele cunoscute de pericardită (mărirea „în carafă“ a umbrei cardiace cu ștergerea unghiurilor cardiofrenice, lărgirea pediculului vascular în Trendelemburg, lipsa pulsațiilor marginale pe kimografie ș.a.).

* Diagnosticul valvulopatiei se stabilește clinic pe baza criteriilor ascultatorii bine cunoscute (insuficiența mitrală : suflu holosistolic mitro-apexo-axilar cu Zg III prezent ; insuficiența aortică : suflu holodiastolic în ecou, parasternal stîng ; stenoza mitrală : suflu presistolic. Zg. I clacat, uruitură diastolică, dedublarea Zg II la pulmonară). El poate beneficia de explorările paraclinice radiologice, E.K.G., fonocardiografice și echocardiogramă.

Echo-cardiograma este deosebit de valoroasă, indicînd prezența și cantitatea lichidului. În sfîrșit, puncția pericardică permite extragerea lichidului pentru a evita tamponada și realizarea unei pneumo-hidrografii pericardice.

În prezent, pancardita reumatismală a copilului se întîlnește foarte rar. Ea poate îmbrăca o evoluție supraacută în care componenta pericardică și cea miocardică determină exitusul în cîteva zile, tratamentul antiinflamator rămînînd ineficace. Forma subacută este controlabilă terapeutic și evoluează către vindecarea cu sechele (endocardice).

Mamifestările neuropsihice apar sub formă de : coree minoră (Sydenhamm), encefalite și meningite reumatismale.

Coreea minoră survine de obicei la fetițe de vîrste cuprinse între 5 și 14 ani. Ea se caracterizează prin mișcări bruște, necoordonate ale extremităților și mușchilor mimicei, care diminuă sau cedează în somn. Afecțiunea evoluează spre vindecare.

Encefalita este rară și survine la adultul tînăr (20-30 ani), asociind agitația, delirul, contracțiile tonice. Boala evoluează spre vindecare cu sechele, de obicei psihice.

Meningita reumatismală este de regulă întîlnită sub formă de meningo-encefalită cu lichid cefalorahidian de tip limfocitar sau hemoragic.

Manifestările cutanate sînt frecvente, îndeosebi la copii. Nodulii subcutanați (Meynet) apar pe gambe, periarticular, occiput, olecran, sînt rotunzi, duri, nedureroși, fixați pe planul profund și persistă 1-3 săptămîni.

Eritemul marginat inelar (descris de Leiner) se evidențiază ca macule extinse pe torace, policiclice, înconjurate de un relief roșu-aprins ; ele se extind rapid, în valuri și sînt fugace.

Mai rar putem întîlni eritem nodos, purpură. C. Zamfir și V. Ciobanu au semnalat cazuri de celulită și celulo-miozite reumatismale (1956).

Manifestările pleuro-pulmonare îmbracă aspecte diferite : pneumopatia reumatismală (de tip congestiv alveolar), foarte rară, și mai frecvent, pleurezia reumatismală. Pleurezia este de tip exudativ, de obicei pe stînga, cu celularitate în care predomină polimorfo-nuclearele și cu glicopleurie normală, elemente care permit diagnosticul diferențial cu cea tuberculoasă.

Coronarita reumatismală reprezintă *afectarea vasculară* care creează dificultăți din punctul de vedere al diagnosticului diferențial cu modificările E.K.G. din miocardită.

În reumatismul articular acut se mai întîlnesc : manifestări *abdominale* (pseudoapendicita acută, peritonita reumatică, gastroenterita cata-

Scanned with OKEN Scanner

rală), *renale* (albuminurie minoră şi hematurie în cadrul unei glomerulite în focar), *endocrine* (tiroidite cu hiper- sau hipotiroidie), *oculare* (iridociclită), *spleno-adenomegalie.*

INVESTIGAŢII PARACLINICE ŞI DE LABORATOR

În clinica reumatismului articular acut probele de laborator servesc evidenţierii infecţiei streptococice, aprecierii intensităţii inflamaţiei şi evidenţierii formelor clinice.

Teste care semnează infecţia streptococică :

— evidenţierea streptococului β-hemolitic în cultura din exudatul faringian (trebuie făcută precoce, înaintea penicilinoterapiei) ;

— creşterea titrului A.S.L.O. (începe la 5-15 zile de la infecţia streptococică şi se „stinge" sub corticoterapie sau la 3-6 luni de la vindecarea clinică a puseului de reumatism articular acut) ;

— evidenţierea anticorpilor antihialuridază, antistreptokinază şi a anticorpilor anti-M care persistă 2 ani de la infecţia streptococică generatoare de puseu evolutiv de reumatism articular acut.

Menţionăm că testele enumerate mai sus nu au nici o legătură cu intensitatea inflamaţiei reumatismale, dar titrul A.S.L.O. are valoare în urmărirea eficacităţii profilaxiei primare şi secundare.

Teste pentru aprecierea inflamaţiei :

— creşterea vitezei de sedimentare a hematiilor (V.S.H.) care constituie un bun indicator al evoluţiei bolii sub tratament ;

— leucocitoza cu creşterea polimorfonuclearelor tinere ;

— creşterea fibrinogenului sanguin ;

— apariţia proteinei C-reactive ; precipită cu polizaharidul C al pneumococului în prezenţa ionilor de Ca^{++} ; se pozitivează înaintea creşterii V.S.H. şi nu este specifică pentru reumatismul articular acut. ;

— hiper-α_2-globulinemie, hiper-γ-globulinemie (α_2 globulinele, fibrinogenul şi V.S.H. cresc în paralel) ;

— scăderea colesterolului plasmatic ;

— creşterea procentului glicoproteinelor serice ;

Investigaţiile paraclinice necesare în reumatismul articular acut :

— electrocardiograma (E.K.G.) ;

— examenul radiologic al umbrei mediastinale cardiace ;

— biopsia nodulilor cutanaţi ;

— fonocardiograma, carotidograma ;

— echocardiograma cavităţilor şi valvulelor ;

— puncţia pericardică, pleurală, rahidiană cu examenul citologic şi biochimic al lichidelor.

Rareori, pentru diagnosticul diferenţial, se execută puncţia articulară cu examen citologic şi bacteriologic al lichidului sinovial, puriform, aseptic.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL POZITIV

Pentru afirmarea diagnosticului de reumatism articular acut, American Rheumatism Association recomanda în 1973 criteriile stabilite inițial de Jones și modificate apoi în 1965 :

A. CRITERII MAJORE :

1. **Cardita** (sufluri patologice, cardiomegalie, pericardită, insuficiență cardiacă congestivă) ;

2. **Poliartrita** (de obicei migratorie, reprezentată de tumefiere, încălzire, înroșire, durere cu limitarea mișcării la două sau mai multe articulații) ;

3. **Coreea ;**

4. **Eritemul marginat** (arii eritematoase cu margini serpiginoase, îndeosebi pe trunchi, tranzitorii, migratoare, nepruriginoase, neindurate) ;

5. **Noduli subcutanați** (pe fețele extensoare, periarticular, occipital, în regiunea proceselor spinoase vertebrale).

B. CRITERII MINORE :

1. **Clinice :**

a. antecedente de reumatism articular acut sau evidența unei cardiopatii valvulare reumatismale ;

b. artralgii cu impotență funcțională într-una sau mai multe articulații ;

c. febră rectală peste 38°, în fazele precoce ale bolii.

2. **De laborator :**

a. care confirmă inflamația acută (V.S.H., proteina C reactivă, leucocitoza) ;

b. modificarea E.K.G. : alungirea intervalului p-R.

C. CRITERIU OBLIGATOR (dovedirea infecției streptococice) :

1. cultură pozitivă :
   — anticorpi antistreptococici prezenți ;
   — evidența clinică a infecției streptococice precedînd poliartrita ;
2. scarlatină recentă.

Reumatismul articular acut poate fi diagnosticat în prezența a două criterii majore sau a unuia major și a două minore, la care se adaugă dovedirea unei infecții streptococice predecesoare (absența sa face diagnosticul dubios cu excepția coreei sau carditei valvulare instalate lent).

Scanned with OKEN Scanner

În practica clinică, datorită înmulţirii formelor atipice de debut şi de evoluţie a bolii punem bază şi pe două criterii care nu sînt cuprinse în tabelul Jones şi anume :

— evoluţia spre vindecare fără sechele articulare ;

— răspunsul specific favorabil la salicilaţi şi la sterilizarea streptococului cu penicilină.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Pentru adultul tînăr diagnosticul diferenţial are în vedere îndeosebi :

— osteomielita (în faza clinică care precede sechestrul radiologic diagnosticul diferenţial e dificil şi se bazează pe evidenţierea anamnestică a inoculării piogene-traumatism, furuncul, abces, rezistenţa la tratament salicilo-penicilinic, lipsa caracterului poliartritic saltant) ;

— artrita septică (după rezistenţa la tratament, puncţia articulară găseşte lichid puriform-sanguinolent cu culturi pozitive) ;

— debutul periferic al spondilartritei anchilopoietice (tablou clinic atenuat, artrite fixe ale genunchilor şi gleznelor, lipsa de răspuns terapeutic la salicilaţi, răspuns favorabil la fenilbutazonă sau indometacin, evidenţierea antigenului H.L.A. B 27) ;

— monoartrita sau oligoartrita reumatoidă (survine în general la vîrste înaintate, evoluează progresiv, fix, nu afectează cordul, infecţia streptococică nu se poate evidenţia clinic şi prin laborator, prezintă modificări radiologice precoce la nivelul interliniei articulare şi capetelor osoase diartrodiale) ;

— poliartrita lupică (asociere cu erupţia facială „în fluture", nefropatie, leucopenie, prezenţa celulelor LE, a anticorpilor antinucleari şi anti-A.D.N., scăderea complementului seric) ;

— monoartrita urică (guta articulară apare ca accident fluxionar acut, nocturn, sensibil la colchicină sau fenilbutazonă ; lichidul sinovial conţine cristale transleucocitare de uraţi, iar acidul uric seric este crescut) ;

— artrita din sindromul Reiter (se asociază cu uretrita şi conjunctivita, recidivează frecvent) ;

— poliartralgiile din endocardita bacteriană subacută (survin la un vechi valvular, cu febră prelungită, noduli Osler, hematurie, splenomegalie, hiper γ-globulinemie, hemoculturi pozitive, testul monocitozei provocate pozitiv, decompensare cardiacă greu reductibilă, schimbarea stetacusticei cardiace) ;

— poliartralgiile din eritemul nodos ;

— debutul pseudoreumatismal al poliomielitei, hepatitei virale epidemice şi rubeolei ;

— reumatismul infecţios streptococic postanginos (caracterizat prin interval liber scurt — 7 zile, oligoartrite ale membrelor inferioare, evoluţie spre vindecare fără cardită sau alte visceropatii, răspuns prompt la salicilaţi) ;

— reumatismul subacut curabil al adultului (izolat de Revault şi Vignon şi denumit astfel de de Sèze şi Ryckewaert) apare postanginos la interval mare, este de tip oligoarticular, evoluează trenant 6-12 luni, fără sechele articulare, cu tendinţă la recidive.

Pentru experienţa noastră, adevăratul reumatism articular subacut curabil este rar. De obicei el ascunde pentru bărbaţii tineri debutul periferic al spondilartritei anchilopoietice (S.A.), iar pentru adulţi şi femei, poliartrita reumatoidă (P.R.).

Diagnosticul diferenţial se aplică şi următoarelor afecţiuni care prezintă poliartrite sau poliartralgii : tuberculoza articulară (monoartrita), boala Still (la copil), colagenoze vasculare (P.A.N., arterita temporală la vîrstnici sau a crosei aortice la femei tinere), purpura reumatoidă Schönlein, leucozele acute la copil, hemofilia, luesul în stadiul I şi II, monoartrita gonococică, poliartrita brucelozică, boala serului, reumatismul palindromic, hidartroza intermitentă.

DIFICULTĂŢILE DIAGNOSTICULUI POZITIV DE REUMATISM ARTICULAR ACUT

R. Nestor găseşte atipii de debut sau de evoluţie la 32% din 150 pacienţi cu reumatism articular acut urmăriţi. Formele atipice reumatismului articular acut sînt :

— monoartritele sau artritele la articulaţiile mici metacarpo- sau metatarso-falangiene (titrul A.S.L.O. crescut serveşte la diagnostic) ;

— forma cardiacă pură (fără artrite, cu poliartralgii şi probe biologice de inflamaţie afectate ; este necesară excluderea etiologiilor luetică, congenitală, aterosclerotică) ;

— forma abarticulară, febrilă ;

— forma abdominală (pseudoapendiculară) ;

— forma cronică, latentă (permite instalarea lentă a valvulopatiei reumatismale ; clinic — poliartralgii, biologic — testele de inflamaţie torpidă sensibile la corticoizi, dar recidivînd la întreruperea acestora).

În aceste forme sînt sugestive : evidenţierea în anamneză a infecţiei streptococice, creşterea titrului A.S.L.O. în puseu şi scăderea sa odată cu remisiunea clinică, răspunsul favorabil la salicilaţi sau penicilină.

Scanned with OKEN Scanner

EVOLUȚIE, FORME EVOLUTIVE

Fără tratament puseul clinic de reumatism articular acut se „stinge" lent în 3-6 săptămîni. Durata bolii sub tratament cortico-penicilino-salicilic este apreciată histologic la 6 luni (vindecare cu „restitutio ad integrum").

Forma clinică obișnuită (tipică) are, după rezoluția artritelor, o tendință foarte mare la recidive, îndeosebi în primii 5 ani de la primul puseu. Pacienții cu titrul A.S.L.O. rămas crescut au tendință mai mare la recidivă (R. Nestor). Numărul mare de recidive crește riscul de cardită.

Formele clinico-evolutive se diferențiază în primul rînd în raport cu vîrsta.

Reumatismul articular acut *infantil* îmbracă forme severe, uneori (foarte rar în prezent) cu pancardită malignă letală. Coreea este specifică acestei vîrste.

Reumatismul articular acut *la adult* ia forme predominent articulare, cu cardită, mai rar, de intensitate redusă.

Evolutiv se cunosc următoarele forme :

— reumatismul articular subacut (formă particulară de reumatism articular acut la adult, izolată de Revault și Vignon, descrisă ulterior de de Séze și Ryckewaert drept reumatism subacut curabil al adultului) ;

— reumatismul fibros Jaccoud (este sinonim cu așa-zisa formă dislocantă a reumatismului articular acut și reprezintă sechela de hiperlaxitate articulară cu deformare axială metacarpofalangiană reversibilă.

Reumatismul articular acut *la vîrstnic* apare rar, atenuat, de obicei fără cardită, cu prognostic favorabil. Se diferențiază cu oarecare dificultate de polimialgia reumatică.

PROGNOSTIC

Prognosticul vital este legat de afectarea cardiacă. La copilul între 5 și 7 ani este rezervat. Între 7 și 15 ani apare mult mai rar azi insuficiența cardiacă și se datorează instituirii tardive a corticoterapiei sau erorilor de tratament.

La adultul tînăr prognosticul vital este favorabil. Sechelele valvulare cardiace apar însă la aproximativ 10% din pacienți.

Tratamentul precoce și energic cortico-penicilino-salicilic a îmbunătățit net prognosticul bolii.

TRATAMENT

Obiectivele tratamentului în reumatismul articular acut sînt : sterilizarea streptococică și prevenirea reinfectării streptococice ; atenuarea, stingerea și prevenirea inflamației reumatismale sinoviale, dar mai ales

Scanned with OKEN Scanner

a celei cardiace ; tratamentul simptomatic ; tratamentul complicaţiilor cardiace, nervoase ş.a.

În puseul evolutiv de reumatism articular acut bolnavul are nevoie de repaus absolut la pat, minim 7-10 zile, urmat apoi de repaus relativ pe toată durata crizei. Alimentaţia va fi predominent hidrolactozaharată, desodată, normocalorică, hiperlipidică moderat (1-1,5 g/kg/zi, îndeosebi ouă la copil), hipervitaminică (sucuri de fructe), hiperpotasică (citrice, suc de roşii etc.).

Sterilizarea streptococică se realizează cu penicilină G (se evită forma sodică în insuficienţa cardiacă, preferîndu-se cea potasică) în doze zilnice * de 1 600 000 U (400 000 U la 6 ore), timp de 10 zile, urmată de administrarea intermitentă de benzatin-penicilină (600 000-1 200 000 U hebdomader). Unii autori recomandă administrarea unică, iniţială, a unei doze de 1 200 000 U benzatin-penicilină.

În cazul alergiei la penicilină se va utiliza eritromicina orală (propionil) sau injectabilă (lactobionat) în doze de 1,6-2 g/zi, 10 zile, urmată de administrare de sulfamide retard (sulfametin 1 cpr/zi, 20 zile pe lună în sezoanele reci sau 10 zile pe lună în sezoanele calde).

Streptococul β-hemolitic rămîne în continuare sensibil la penicilină, eritromicină, rowamicină. Sînt excepţionale cazurile de rezistenţă la aceste antibiotice.

Tratamentul antiinflamator va fi dirijat după intensitatea clinică şi biologică a inflamaţiei, dar, mai ales în funcţie de afectarea cardiacă. Astfel, cea mai mică atingere cardiacă (începînd cu alungirea p-R) va obliga la corticoterapie. Copilul sau adultul tînăr cu probe biologice intens alterate de inflamaţie va primi, de asemenea, de la început, corticoizi.

Corticoterapia începe, pentru copil, cu 1-2 mg prednison/kg/zi. La adultul tînăr se foloseşte pentru atac doza de 50-80 mg prednison/zi.

Obişnuim să asigurăm protecţie digestivă cu antiacide (evităm bicarbonatul de sodiu) bazate pe aluminiu coloidal, silicaţi de aluminiu, caolin, carbonat de calciu. La regimul hiposodat asigurăm un aport alimentar potasic crescut.

Doza de atac se menţine 10—14 zile, timp în care artropatiile şi febra dispar rapid (1-3 zile), iar V.S.H., important indicator al evoluţiei, se reduce cel puţin la jumătate. Se trece apoi la scăderea lentă, treptată a corticoterapiei (cu aproximativ 5 mg prednison la 5-6 zile), urmărind ca V.S.H. să nu crească.

În momentul cînd corticoterapia a atins jumătate din doza iniţială de atac (spre exemplu dacă tratamentul s-a început cu 60 mg/zi, momentul respectiv este la 30 mg/zi) se adaugă *acidul acetil-salicilic* la doze de 3—6 grame zilnic (fig. 3).

* Vom face referiri numai la dozele utilizabile la adultul tînăr.

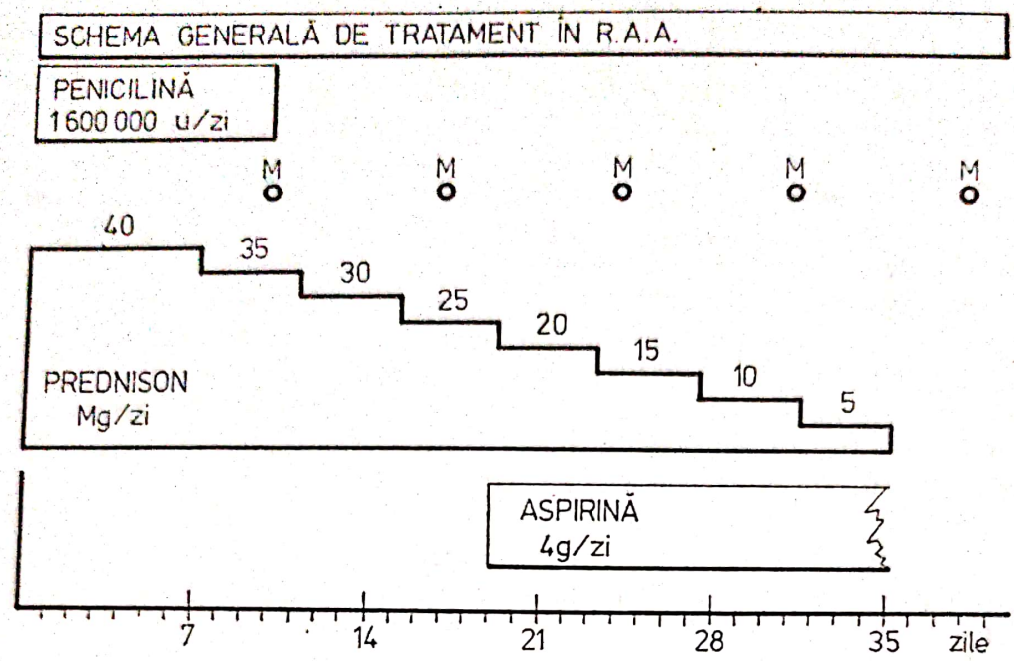


Fig. 3. Schema generală de tratament a reumatismului articular acut

Respectînd protecţia digestivă continuăm 3-6 luni saliciloterapia cu aspirină.

Corticoterapia se scade în continuare în treptele amintite, astfel încît sevrajul se realizează la 5-7-9 săptămîni de la iniţierea sa.

Durata corticoterapiei se alege în raport cu : doza iniţială, evoluţia chimică şi biologică, rezistenţa V.S.H. la tratament, afectarea cardiacă. Astfel, cardita obligă la tratament corticoterapic 6-10-12 săptămîni.

Apariţia fenomenului de „rebound" cortizonic (schiţă de puseu reumatic cu artralgii sau artrite, febră, accelerarea V.S.H.) obligă la creşterea dozelor de corticoizi la cel puţin de 3 ori doza sub care s-a produs recăderea. Fenomenul apare atunci cînd realizăm prea rapid scăderile dozelor.

La întreruperea corticoterapiei, ce nu necesită administrare de A.C.T.H. la pacienţii tineri care au scăzut treptat dozele, aspirina rămîne singurul antiinflamator la doza minim activă (3 g/zi). Acest moment trebuie ales atunci cînd alături de normalizarea V.S.H., scad paralel şi fibrinogenemia şi α_2-globulinemia.

Titrul A.S.L.O. nu poate constitui un indicator al urmăririi eficacităţii tratamentului, deşi, sub corticoterapie în doze mari, el scade.

Această schemă terapeutică cortico-penicilino-salicilică este în prezent acceptată de marea majoritate a clinicienilor.

Folosirea altor antiinflamatoare (fenilbutazona, indometacina) s-a făcut sporadic, mai mult pentru experimentul clinic, iar în ţara noastră nu există comunicări concludente pe loturi largi. Utilizarea acestora intră

în discuţie în cazul intoleranţei la aspirină (alergie, accidente hemoragice).

În cazurile de reumatism articular acut ale adultului fără cardită, a formelor atenuate biologic, a oligoartritelor, am obţinut rezultate bune cu penicilină şi acid acetil-salicilic (doza iniţială 5-6 grame), fără corticoterapie.

Tratamentul formelor particulare de boală prezintă unele caracteristici.

Insuficienţa cardiacă la un pacient cu reumatism articular acut obligă la regim desodat, diuretic, netiazidic (furosemid, acid etacrinic, spironolactonă injectabilă), digitalic cu eliminare rapidă (de preferat lanatosid C). Toate acestea pe fondul unei corticoterapii susţinute, necesitînd uneori chiar creşterea dozelor sub corecţie potasică.

Coreea reumatismală impune repaus, linişte, corticosedative (barbiturice — fenobarbital, cloralhidrat, bromuri, amital sodic). În formele rezistente se poate încerca fenilbutazona în locul aspirinei. La copiii sub 10 ani se poate folosi cu succes antipirina (2-4 g/zi). Hiposerpilul (0,25-0,50 mg/zi) serveşte ca adjuvant terapeutic.

Celelalte afectări viscerale din cursul reumatismului articular acut răspund la tratamentul antiinflamator sistemic.

Forma cronică latentă necesită tratament de fond cu aspirină, pe care grefăm, la intervale regulate, corticoizii în doze medii (20-40 mg/zi, 15-30 zile).

Asanarea infecţiei de focar se impune în aproape toate formele de reumatism articular acut. Ea se face la 6-12 săptămîni de la stingerea definitivă a inflamaţiei (sevrarea cortizonică).

Amigdalectomia sau rezecţia apicală a granulomului dentar se practică sub penicilinoterapie (1 600 000 U/zi ; prima doză cu 4 ore înaintea intervenţiei, cura durînd 5-6 zile) şi tratament antiinflamator cu aspirină efervescentă (2-4 g/zi) sau soluţie 2% de amidopirină (1,5 g/zi).

La bolnavii valvulari se adaugă şi streptomicină 1 g/zi, 5-6 zile.

Uneori, în formele trenante, subacute ale adultului sîntem nevoiţi să extirpăm focarul amigdalian sau dentar, atunci cînd inflamaţia reumatismală nu este „stinsă". În aceste situaţii protecţia cu penicilină şi un antiinflamator nesteroidic este imperios necesară.

PROFILAXIA

Adevăratele progrese în reducerea incidenţei valvulopatiilor reumatismale s-au făcut odată cu cristalizarea concepţiei de prevenire a infecţiei streptococice.

Profilaxia reumatismului articular acut cuprinde :

— profilaxia primară (sau a primului atac de boală) ;

— profilaxia secundară (sau a recidivelor) ;

— prevenirea endocarditei bacteriene subacute și a celei reumoseptice.

Profilaxia primului puseu de reumatism articular acut se realizează prin depistarea clinico-bacteriologică a infecțiilor streptococice (de obicei, faringiene) îndeosebi în colectivități. Urmează tratamentul prompt de sterilizare cu penicilină cristalină 7-10 zile, la doze active sau cu 1 200 000 benzatin-penicilină în doză unică. Eritromicina poate avea aceeași eficiență. În schimb tetraciclina, ampicilina, unele sulfamide nu asigură sterilizarea streptococică, lăsînd posibil riscul de reumatism articular acut.

Profilaxia recidivelor presupune o atitudine activă, de informare a pacientului în privința evitării infecțiilor streptococice (expuneri la frig umed, contacte epidemice ș.a.).

Controlul contactului clinic sau subclinic cu streptococul se face prin dozarea periodică, la 6 luni, a titrului A.S.L.O.

Descoperirea benzatin-penicilinei a permis ușurarea administrării la intervale mai mari a unei peniciline active (altfel pacientul ar fi trebuit să ingere zilnic, dimineața și seara cîte un comprimat de 20 000 U penicilină V). Menținerea unei penicilemii constante scade riscul de reinfectare streptococică. Se administrează intramuscular 600 000-1 200 000 U benzatin-penicilină (Moldamin R), la 10-15 zile, timp de 5 ani la copil (după unii autori pînă la vîrsta de 18-20 ani) sau 2 ani la adultul tînăr fără cardită. La pacienții cu cardită profilaxia cu benzatin-penicilină durează indefinit, pînă în momentul în care se apreciază stingerea procesului inflamator sau pînă la vîrsta de 27-30 ani.

1-4% din pacienți fac alergie la penicilină sau nu mai tolerează local antibioticul din cauza durerilor. În aceste situații profilaxia se face cu sulfametin (1 cpr/zi) sau sulfadiazină (2 cpr/zi), a căror tolerabilitate clinică este și ea precară la aproximativ 15% din bolnavi.

La valvularii reumatici profilaxia endocarditei bacteriene sau reumoseptice este obligatorie prin evitarea oricărei infectări cu streptococi sau cu alți germeni. De asemenea, orice infecție odată declarată, trebuie tratată energic cu antibiotice bactericide.

Manevrele chirurgicale sîngerînde (amigdalectomie, extracție dentară, avort terapeutic, apendicectomie, explorări urologice, cateterism cardiac) trebuie făcute sub protecție antibiotică (alături de penicilină cu streptomicină, eritromicina — în doze de 1,6-2 g/zi — este cea mai indicată).

POLIARTRITA REUMATOIDĂ

Poliartrita reumatoidă (P.R.) este o boală inflamatorie nesupurativă cronică în care afectările sinovio-articulare se combină frecvent cu manifestări viscerale extraarticulare.

Scanned with OKEN Scanner

Prin frecvența sa notabilă, evoluția îndelungată și caracterul invalidant, P.R. constituie o importantă problemă medico-socială, situîndu-se în centrul preocupărilor reumatologilor. Studiul său a permis apariția în ultimele trei decenii a unor importante descoperiri medicale : terapia imunodepresoare și inflamația lizozomală. Progresele realizate în explicarea patogeniei inflamației reumatoide vin să compenseze parțial lacunele existente încă în înțelegerea etiologiei sale, ameliorînd terapia, pînă nu demult empirică.

Boala trebuie înțeleasă ca o afecțiune a întregului organism, interesînd în primul rînd membrana sinovială, a cărei structură constituie terenul ideal al declanșării și întreținerii unui proces inflamator (stromă conjunctivă intens vascularizată, sinoviocite bogate în lizozomi, spațiu articular limitat de capsulă, lichid sinovial în tensiune ș.a.). Ea evoluează, prin pusee de acutizare aparent imprevizibile, către fazele sale invalidante, impunîndu-se astfel efortul pentru diagnosticul precoce și tratamentul complex, energic.

EPIDEMIOLOGIE

Utilizînd cunoscutele criterii A.R.A. clinicienii americani consideră că frecvența poliartritei reumatoide la populația S.U.A. este de 3% pentru femei și de 1% pentru bărbați. La 1 000 pacienți apar anual între 0,5 și 3 noi cazuri de poliartrită reumatoidă.

O'Sullivan și Cathcart, utilizînd, la același lot, criteriile restrictive New York, găsesc o frecvență a bolii mai mică (0,5% pentru femei și 0,1% pentru bărbați). Diferența pare a fi dată de numeroase forme de P.R. benigne, atenuate, ce evoluează fără diformități.

În Anglia 5,2% din femei și 2,1% din bărbați suferă de poliartrită reumatoidă [286], iar în țările scandinave, 8% dn populație. Climatul rece și umed apare deci ca factor predispozant.

În țara noastră Stoia și colab. întîlnesc poliartrita reumatoidă la 5% din pacienții internați.

Poliartrita reumatoidă poate apare practic la orice vîrstă. În copilărie ea prezintă însă particularități clinice distincte.

Pentru adult, frecvența bolii pe vîrste cunoaște două ascensiuni, la 30 ani și între 55 și 75 ani, vîrsta medie fiind de 42 ani. Poliartrita reumatoidă apărută la vîrstnicul de peste 65 de ani ridică aproape întotdeauna problema diferențierii sale de poliartrita paraneoplazică. Boala afectează în mod evident mai mult sexul feminin (între 2 pînă la 7 femei pentru 1 bărbat).

Scanned with OKEN Scanner

ETIOLOGIE

Pînă în prezent nu se cunoaşte cauza P.R. Numeroase ipoteze încearcă totuşi să înlocuiască această lacună.

În continuare vom discuta următorii factori : predispoziţia şi riscul de P.R., factorii iniţiatori (cauzali), factorii favorizanţi şi declanşanţi ai bolii şi ai puseelor evolutive.

PREDISPOZIŢIA ŞI RISCUL DE POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ

Riscul de boală apare mai frecvent la membrii familiilor cu poliartrită reumatoidă, îndeosebi la monozigoţi. Lawrence menţionează că 65% din 20 perechi de gemeni monozigoţi fac poliartrite seropozitive. Pe de altă parte, Burch consideră că viciul genetic constă într-o mutaţie în cromozomul responsabil de controlul structurii imunoglobulinelor, iar Grundbacher demonstrează că sinteza Ig.M. (în familia căreia intră şi factorii reumatoizi) este controlată de cromozomul X ; în acest fel Grundbacher explică frecvenţa mai crescută a bolii la femei. Seignalet găseşte boala mai frecventă la pacienţi cu antigene AW 36, AW 43, BW 40 în fenotipul H.L.A. (nomenclatura actuală), în timp ce Serre-Mandin dovedesc că sinoviocitele acestor pacienţi sînt tolerante faţă de unele virusuri (antigenul membranal ar fi astfel responsabil de toleranţa imunologică faţă de eventualul agent cauzal). Riscul de P.R. este de asemenea crescut la indivizii „sănătoşi" avînd în ser factori reumatoizi, la pacienţii purtători de infecţii de focar cu germeni gram-negativi sau la femeile cu un anume tip psihologic, după menopauză.

În lipsa unor probe genetice peremptorii (cariotipuri), Harvald şi Hange consideră statistic că poliartrita reumatoidă este rezultatul unor factori de mediu (infecţioşi, climatici, nutriţionali), acţionînd în mediul familial favorizant.

FACTORII INIŢIATORI

În momentul actual există practic trei ipoteze asupra factorilor cauzali ai poliartritei reumatoide : infecţia persistentă, procesul imunopatogen iniţial şi defectul metabolic „primar" al celulelor ţesutului conjunctiv.

Infecţia incriminată permanent drept cauză a P.R. nu a fost niciodată abandonată ca ipoteză, deşi tehnicile actuale de izolare-cultură şi modelele experimentale derivate nu o demonstrează încă destul de convingător.

Scanned with OKEN Scanner

După „izolarea" a numeroase bacterii considerate inițial responsabile, dar intrate acum în domeniul istoriei, în prezent mai rămîn în discuție următoarele :

— streptococul agalactiae și de grup A (N. Schwartz) ;
— bacilii difteroizi, formele L (Claesner, Bartolomew) ;
— pasteurelle (Bell) ;
— clostridium perfringens intestinal (Mänson) ;
— micelii microaerofile (Gardner).

Bacteriologi reputați, folosind tehnici standardizate de izolare și cultură, nu au confirmat încă descoperirile citate (Amor, Barnett ș.a.). Recent, interesul a crescut pentru germeni din grupul mycoplasma. Izolările de mycoplasme au fost confirmate la aproximativ 50% din bolnavii cu poliartrită reumatoidă, dar s-a ridicat și suspiciunea contaminării în laborator a fragmentelor sinoviale (Barnett).

Datele indirecte de imunologie (reacții de hipersensibilitate celulară) atestă însă o stare de reactivitate crescută a gazdei bolnave la posibila infecție cu diferite specii de mycoplasme (fermentans, hominis ș.a.).

În ultima vreme se semnalează (White-1970) rolul adjuvant al infecțiilor bacteriene cu forme L sau al celor mycoplasmatice pe terenul de toleranță imunologică al bolnavilor.

Concomitent cu acceptarea ideii după care virusurile pot genera și boli cronice, prin infecție persistentă, s-au semnalat și primele evidențieri electronomicroscopice de structuri virale (de tip nucleocapsidic) în sinoviala bolnavilor (Györkey) sau în limfocitele lor (Goodman).

Argumentele indirecte sînt însă mai numeroase.

Warenn reușește să transmită femelelor-șoarece gravide o artrită acută prin filtrul acelular de sinovială inflamată. Smith și Hamerman, pentru virusul de Newcastle, iar Grayzel și Beck, pentru cel rubeolic, demonstrează lipsa efectelor lor citopatogene pe cultura de celule sinoviale provenind de la bolnavi cu poliartrită reumatoidă. Absența acestui efect semnalează ocuparea celulei de către alt virus.

În faza de incubație a hepatitei virale, artritele evoluează cu antigen Australia pozitiv, iar în unele forme de poliarterită nodoasă același antigen (a cărui structură electronomicroscopică amintește de cea virală sferică) apare pozitiv.

Relația virus-gazdă poate determina forma clinică de boală. Numeroși autori (printre care Hamermann, Gardner, V. Ciobanu) consideră ca posibilă infecția cronică, persistentă cu un virus lent, tolerată de o gazdă cu deficit imunologic inițial într-un „echilibru" instabil, rupt de factorii favorizanți sau declanșanți ai poliartritei reumatoide.

Putem conchide că pînă acum probe directe și indirecte implică infecția virală în etiologia poliartritei reumatoide, dar ele sînt deocamdată insuficiente.

Procesele imunopatogene inițiatoare joacă un rol major în declanșarea și întreținerea inflamației reumatoide.

Scanned with OKEN Scanner

Următoarele argumente evidenţiază clar rolul mecanismelor imune în poliartrita reumatoidă :

— prezenţa infiltratului limfocitar nodular sau difuz în sinovială ;

— sinteza de factori reumatoizi şi de Ig.G. în plasmocitele sinoviale şi circulante ;

— scăderea complementului sinovial :

— prezenţa Ig. G, Ig. M şi a fracţiunilor complementului în ragocitele sinoviale, în sinoviocite sau în ţesutul interstiţial lezat de boală ;

— existenţa complexelor imune Ig.G — factor reumatoid Ig.G sau Ig.G — factor reumatoid Ig.M în fluidul şi ţesutul sinovial ;

— eficienţa clorambucilului în unele forme de boală.

Poliartrita reumatoidă este considerată boală autoimună întrucît răspunde criteriilor care definesc acest tablou patologic : autoperpetuare, prezenţa autoanticorpilor, hipersensibilitate umorală, susceptibilitate la infecţii şi predominenţă la femei.

Din cele patru posibilităţi patogene ale bolii autoimune, au fost studiate pentru poliartrita reumatoidă următoarele :

— modificarea antigenităţii structurilor proprii ;

— contactarea unor antigeni exogeni cu structuri asemănătoare componentelor proprii şi apariţia autoanticorpilor acţionînd încrucişat („cross-reacting anticorps") ;

— tulburarea severă a sistemului de recunoaştere a structurilor proprii normale („self") urmată de secretarea unor autoanticorpi împotriva acestora.

În cadrul bolii, dificultatea majoră este reprezentată de lipsa de izolare a antigenului (lor) sau autoantigenului responsabil de reacţia imună patogenă.

Autoantigenul cel mai bine studiat este Ig.G, modificată mai mult sau mai puţin în procesul catabolic sau prin acţiunea unor agenţi fizici, chimici, genetici. Împotriva sa, sistemul imunocompetent secretă o familie de autoanticorpi, şi anume *factorii reumatoizi* (F.R.). Aceştia sînt imunoglobuline circulante sau fixate în ţesuturi, de tip Ig.M, Ig.G, Ig.A. Ele apar la stimulul antigenic aflat fie în fragmentul F.ab al Ig.G (Fehr), fie în fragmentul F.c (Natvig). Împreună cu Ig.G factorii reumatoizi de tip Ig.M, Ig. G sau Ig. A formează complexe imune fixatoare şi activatoare de complement, F.R. de tip Ig.M avînd în acest sens o activitate mai intensă (Suzuta, Winchester).

Stimulul antigenic al factorilor reumatoizi de tip Ig.M este atît de puternic încît compromite secreţia altor anticorpi din grupa Ig.M (Bandilla). De asemenea, factorii reumatoizi de tip Ig.M mai avizi de Ig.G (Bluestone) au un pasaj sinovial dificil, persistînd mai mult timp în articulaţie.

Mijloacele „clasice" de depistare a factorilor reumatoizi (hemaglutinarea, latexaglutinarea) nu pot sesiza decît factorii reumatoizi de tip Ig.M, care, în formele severe de boală, apar tardiv, după prinderea unui număr mai mare de articulaţii.

Scanned with OKEN Scanner

La debutul bolii se secretă factori reumatoizi de tip Ig.G, decelabili prin testul rozetei reumatoide (de imunocitoaderență) sau prin imunofluorescență. Testul rozetei reumatoide evidențiază factorii reumatoizi la 80% din poliartritele reumatoide seronegative (Bach). Este posibil ca formele „seronegative" ale poliartritei reumatoide să fie astfel cele cu factori reumatoizi de tip Ig.G. Rezultă deci că afirmarea seropozitivității unei poliartrite reumatoide este dificilă și introducerea în practica clinică a testelor notate cu sensibilitate crescută va ameliora diagnosticul bolii.

Descrierea formelor clinice agresive de boală cu F.R. de tip Ig.M (Cats), precum și a formelor „blînde", oligoarticulare ale poliartritei reumatoide seronegative (V. Ciobanu) rezolvă vechea dispută asupra rolului factorilor reumatoizi : martor inofensiv sau element patogen.

Patogenitatea inconstantă a factorilor reumatoizi pare să țină de tipul imunologic (Ig.M), de terenul reactiv imun și de starea verigilor patogenice intermediare inflamogene (complement, enzime lizozomale, mediatori clinici ai inflamației, coagulare, fibrinoliză).

Factorii reumatoizi nu sînt însă singurii autoanticorpi decelați în poliartrita reumatoidă. Au mai fost incriminați ca autoantigeni : colagenul nativ (Steffen) sau denaturat (Crachiola), împotriva cărora organismul bolnav secretă autoanticorpi decelabili prin imunofluorescență.

Totodată în poliartritele reumatoide s-au evidențiat complexe imune de talie mare (22 S — Kunkel) sau crioprecipitate de volum foarte mare în fluidul sinovial (Barnett și Marcus), cuprinzînd Ig.M, Ig.G, fibrinogen, anticorpi anti-A. D. N., factori reumatoizi, care activează complementul și sînt fagocitați în macrofage. Unele crioglobuline de tip Ig.M pot avea caractere de factori reumatoizi și invers (Freedmann).

La inițierea bolii autoimune prin complexe imune, cuprinzînd sau nu factori reumatoizi, se adaugă și hipersensibilitatea celulară (întîrziată).

Ryckewaert și Lemursiaux găsesc i.d.r. la gammaglobuline umane mai frecvent pozitive la bolnavi cu poliartrită reumatoidă. Chamberlain evidențiază același fenomen pentru Ig.G autologă denaturată prin căldură. Fröland și Garonek demonstrează, prin testul inhibării migrării macrofagelor, o evidentă hipersensibilitate de tip întîrziat a bolnavilor de poliartrită reumatoidă la Ig. G. umane hetero- și autologe, native sau agregate prin căldură. Rezultatele lor sînt confirmate de Serre.

Sany analizează sensibilizarea limfocitelor T la Ig.G pure prin folosirea serului antilimfocitar. Glynn și Dumonde realizează un model experimental de artrită cu caractere reumatoide la fibrină (ca autoantigen) și adjuvant Freund.

Suficiente argumente subliniază deci participarea patogenă a infiltratului limfocitar (limfocite active K secretante de limfokine) la inițierea și declanșarea inflamației reumatoide.

Apare astfel, ca o primă variantă ipotetică, faptul că poliartrita reumatoidă poate fi inițiată ca boală autoimună, prin modificarea struc-

turii autoantigenice a Ig.G (în primul rînd), a colagenului, a fibrinogenului ş.a., urmată de intrarea în acţiune a hipersensibilităţii umorale (autoanticorpi care determină apariţia de complexe imune patogene) sau celulare (infiltrat limfocitar K secretor de limfokine).

Ryckewaert avansează ipoteza conform căreia poliartrita reumatoidă de fond se datorează hipersensibilităţii tardive, iar puseele evolutive şi progresia puseului sinovial, complexelor imune patogene. De aici, inflamaţia reumatoidă se declanşează şi autoperpetuează prin mecanisme pe care le vom analiza mai jos.

Varianta anticorpilor „încrucişaţi" beneficiază de studiile recente privind structurile antigenice din pereţii unor germeni şi din ţesutul conjunctiv.

În capsula unor colibacili, determinanţii antigenici sînt d-galactoza B şi N-acetil-galactozamina A (Crouzet), care se găsesc şi în molecula de tropcolagen, precum şi în glucozaminoglicanii substanţei fundamentale (Moulias).

În clinică sîntem obişnuiţi să remarcăm declanşarea puseelor evolutive ale poliartritei reumatoide după exacerbarea unor infecţii, de obicei cronice colibacilare urinare, biliare, intestinale ş.a.

N. Schwartz evidenţiază la pacienţii cu P.R. anticorpi anti-streptococus *agalactiae* prezenţi în membrana sinovială. Kaplaw realizează un model experimental de artrită cu panus sinoival folosind infectarea articulară cu acest germen, după sensibilizare prealabilă.

Interesantă apare izolarea fracţiunii antigenic-active a adjuvantului Freund, folosit în cunoscutul model experimental al lui Pearson. Efectul antigenic este dat de „cirul D", un ester al acidului mycolic, asociat cu un complex mucopolizaharidic (Muir). Acest component este responsabil de puterea artritigenă, izolată astfel de cea de adjuvant. Frapează existenţa complexului mucopolizaharidic, asemănător cu structuri proprii ale glucozaminoglicanilor conjunctivi.

Dumonde evidenţiază participarea hipersensibilităţii celulare la mecanismul patogenic al reacţiei „încrucişate" faţă de germeni antigenic-activi exogeni, de data aceasta, mycoplasme.

Putem considera ca posibil mecanismul autoimun mediat de reacţiile hipersensibilităţii umorale sau celulare la stimulul antigenic exogen (infecţios), care se comportă patogen „încrucişat" faţă de materialul conjunctiv propriu datorită asemănării structurale exo-endogene.

În sfîrşit, asistînd la multitudinea verigilor imunopatogene, confirmate active în poliartrita reumatoidă, nu putem să nu ne gîndim la posibilitatea existenţei unui viciu „central" în recunoaşterea structurilor proprii de către limfocitele T memoratoare. Eliberarea clonelor limfocitare „interzise", imaginate de Burnett, s-ar face sub acţiunea unor factori incriminabili în etiologia poliartritei reumatoide : infecţii, frig umed, senescenţă, hormoni ş.a.

Scanned with OKEN Scanner

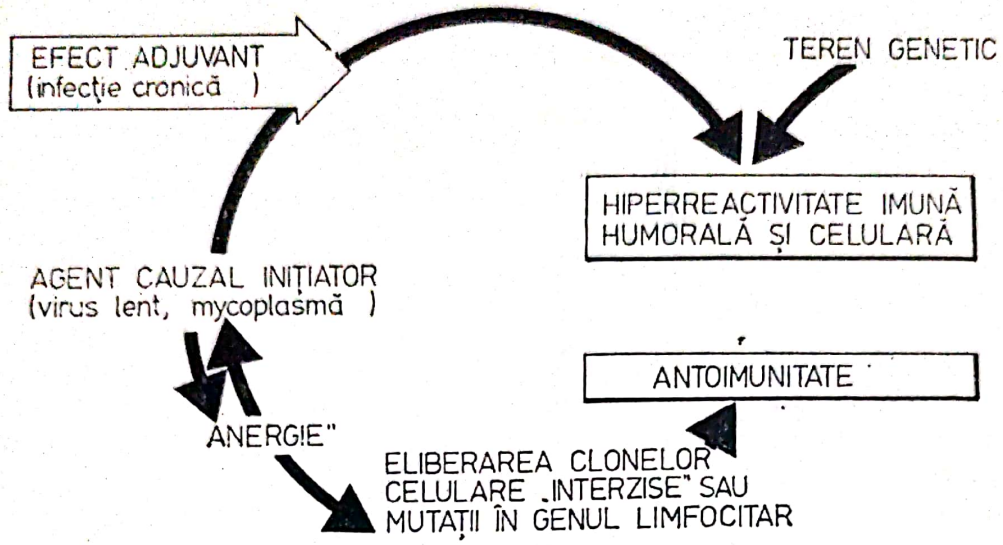


Fig. 4. Schema tulburărilor imunologice din poliartrita reumatoidă (modificată după Ritter)

Aceste linii celulare secretă anticorpi sau se comportă limfocitar activ împotriva unor structuri proprii conjunctive normale. Cu excepția unei observații a lui Winchester, care evidențiază predominența limfocitelor T în lichidul sinovial al pacienților cu poliartrită reumatoidă în puseu, alte argumente nu susțin ferm, în prezent, această ipoteză.

Remarcăm în etapa actuală a cunoștințelor noastre, o acumulare de date experimentale, investigatorii și clinice care ne situează în fața unei complexități aparent neobișnuite a tabloului etiologic al poliartritei reumatoide. Există totuși ipoteze care reușesc să întregească un tablou etiologic pe baza căruia să se explice teoretic relațiile posibiie ce se stabilesc între datele experimentale citate. În continuare, redăm, adaptată după Hammermann, o ipoteză concluzivă privind etiologia poliartritei reumatoide.

Agentul cauzal al bolii este un factor infecțios (virus lent sau mycoplasmă) găzduit datorită toleranței imunologice (genetic determinată ?) de organismul predispus astfel la boală și activat de factori fizici, endocrini, chimici, medicamentoși, psihici ș.a. Prezența lui îndelungată în sinovială, vase, plămîn, piele, ganglioni limfatici determină, alături de alte infecții cronice „de focar" sau viscerale, hipersensibilizarea nespecifică a sistemului imunocompetent, compensînd astfel starea inițială de toleranță.

Modificînd infectant genomul limfocitar, virusul sau mycoplasma determină fie secretarea unei Ig.G cu structură modificată (autoantigenic-activă), fie tulburarea mecanismului membranal de recunoaștere a „self"-ului urmată de „trezirea" clonelor celulare „interzise". Astfel, sistemul bursodependent participă la boală prin secretarea autoanticor-

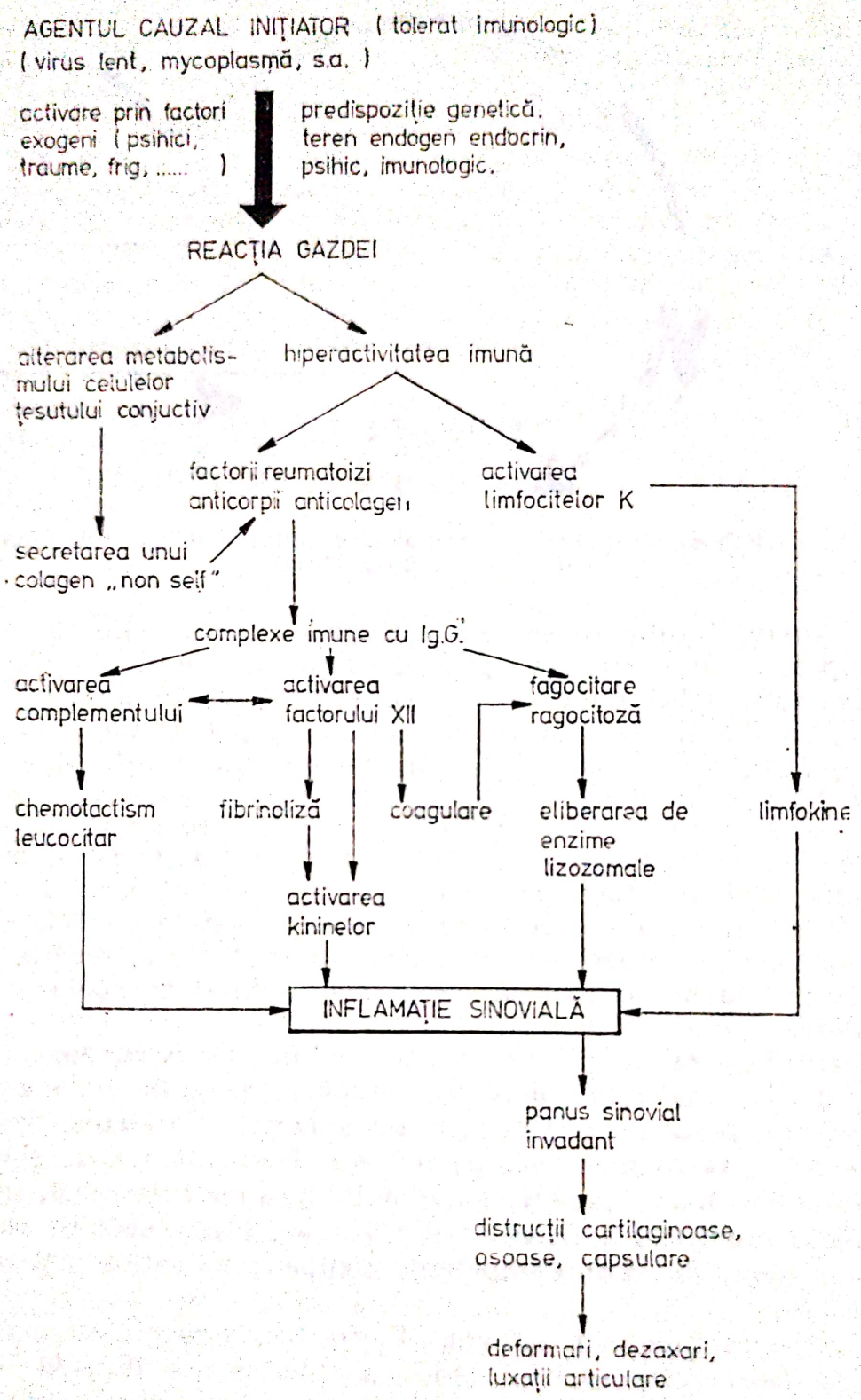


Fig. 5. Schema etiopatogeniei complexe a poliartritei reumatoide (modificată după Hammerman)

Scanned with OKEN Scanner

pilor de tip F.R., crioglobulinelor, anticorpilor anticolagen, care devin patogeni prin formarea unor complexe imune de talie mare, fixatoare şi activatoare de complement. Sistemul timodependent contribuie la inflamaţia reumatoidă prin activarea K limfocitelor, secretoare de limfokine.

Inflamaţia reumatoidă autoîntreţinută se declanşează prin mecanisme imunopatogene pe care le vom analiza mai departe.

Tulburările metabolice semnalate în poliartrita reumatoidă au fost incriminate în etiologia ei ca un DEFECT PRIMAR AL CELULELOR ŢESUTULUI CONJUNCTIV.

Eliminările urinare crescute de triptofan (Grupper — 1962) ar determina, prin deficitul global în acest aminoacid „instabilitatea" imunoglobulinelor care ar deveni astfel autoantigenic active. Fibroblastul ar secreta fibre şi substanţă fundamentală conjunctivă de calitate modificată, mai puţin rezistente la inflamaţia enzimatică şi active autoantigenic.

Steven găseşte în ţesutul sinovial reumatoid o deficienţă a punţilor alcaline ale colagenului, rezultînd din aceasta o susceptibilitate crescută la depolimerizare. Apar astfel unii compuşi intermediari polipeptidici cu rol flogogen sau cu putere autoantigenică. C. Velican apreciază că scăderea gradului de polimerizare al acidului hialuronic din lichidul sinovial al bolnavilor cu poliartrită reumatoidă se poate datora unei erori metabolice genetice.

Dar toate modificările citate pot fi expresia şi nu cauza bolii. Kulonen consideră că eliminările mărite de hidroxiprolină în puseul de poliartrită reumatoidă sînt expresia „turnover"-ului crescut al colagenului în această boală. Acelaşi autor include prolinhidroxilarea protocolagenului (descoperită de Uitto în 1970) printre indicatorii sintezei mărite de colagen şi nu printre cauzele poliartritei reumatoide.

Factori extracelulari pot modifica sinteza de colagen prin reglare posttranscripţională datorită unor A.R.N. mesageri rezultaţi din acţiunea infectantă a unor virusuri. Asupra metabolismului energetic fibroblastic acţionează şi unele complexe imune solubile, ca şi enzimele lizozomale, excesiv prezente în lichidul sinovial reumatoid.

Rezultă deci că deficitul metabolic al celulelor conjunctive nu pare a fi iniţial, primar, ci, mai degrabă el este consecinţa declanşării şi întreţinerii inflamaţiei reumatoide de către alţi factori etiologici.

FACTORII FAVORIZANŢI ŞI DECLANŞATORI AI BOLII ŞI PUSEELOR EVOLUTIVE

Declanşarea, întreţinerea şi exacerbarea inflamaţiei reumatoide, gradul de agresivitate a bolii, complicaţiile viscerale şi progresia spre etapele tardive se realizează prin acţiunea complexă şi interdependentă

a unor mecanisme patogenice care cuprind : procese imuno-efectoare mediate de complexe imune sau de limfokine, enzime lizozomale, complexul complementului seric, mediatorii chimici vasoactivi, coagularea și fibrinoliza.

Procesele imuno-efectoare declanșează inflamația prin alterări tisulare complexe („Immunologic Tissue Injury"), ea rezultînd fie din prezența și activitatea complexelor imune („toxice"), fie din acțiunea locală a infiltratului limfocitar prin limfokinele sale.

Complexele imune circulante capătă dimensiuni mari, depinzînd de talia Ig. interesate (cea mai mare fiind Ig.M), de gradul de precipitare (de la constanta 7 S la 22 S) și de componentele plasmatice care aderă electrostatic sau biochimic (fibrină, crioglobuline, complement, serine ș.a.). Aceste complexe se formează de obicei în situația excesului de anticorpi și sînt vehiculate în microcirculația tisulară, obstruează vasele mici și pătrund în interstițiu prin efracție parietală. În momentul în care depășesc cantitativ puterea de drenaj a sistemului macrofagic tisular, complexele imune declanșează mecanismul inflamației prin două verigi inițiale : activarea complementului și acțiunea factorului XII (Hagemann).

Infiltratul limfocitar tisular (sinovial sau visceral) devine inflamogen datorită acțiunii limfokinelor „secretate" de limfocitele activate (K).

Inflamația, ca rezultat al infiltratului limfocitar tisular, apare datorită următoarelor acțiuni ale limfokinelor : inhibarea migrării, aglutinarea și activarea macrofagelor ; acumularea de polimorfonucleare neutrofile prin chimiotactism pozitiv, efectul citotoxic și citolitic ; creșterea permeabilității capilare.

Deși de importanță redusă în general, rolul mecanic al infiltratului celular capătă o pondere notabilă atunci cînd se situează în exces între capsula articulară puțin extensibilă și lichidul sinovial în tensiune. În aceste condiții microirigația sinovială suferă, apărînd zone ischemiate, hipoxice.

Enzimele lizozomale deversate în țesutul inflamat declanșează și întreține mecanismul inflamației lizozomale, concept contemporan (Weissmann) care reprezintă o etapă importantă în explicarea patogeniei progresiei poliartritei reumatoide spre stadiile invalidante.

Complexele imune fixatoare și activatoare de complement sînt opsonizate și apoi încorporate prin pinocitare în macrofage (sinoviocite). Formarea veziculei fagozomice se realizează prin „degranulare", respectiv prin contopirea mai multor saci lizozomali citoplasmatici. Pereții fagozomilor sînt lezați sub acțiunea complementului activat, iar celula se autodistruge astfel încît enzimele litice din vezicule pătrund în țesut.

În interstițiu enzimele produc :

Scanned with OKEN Scanner

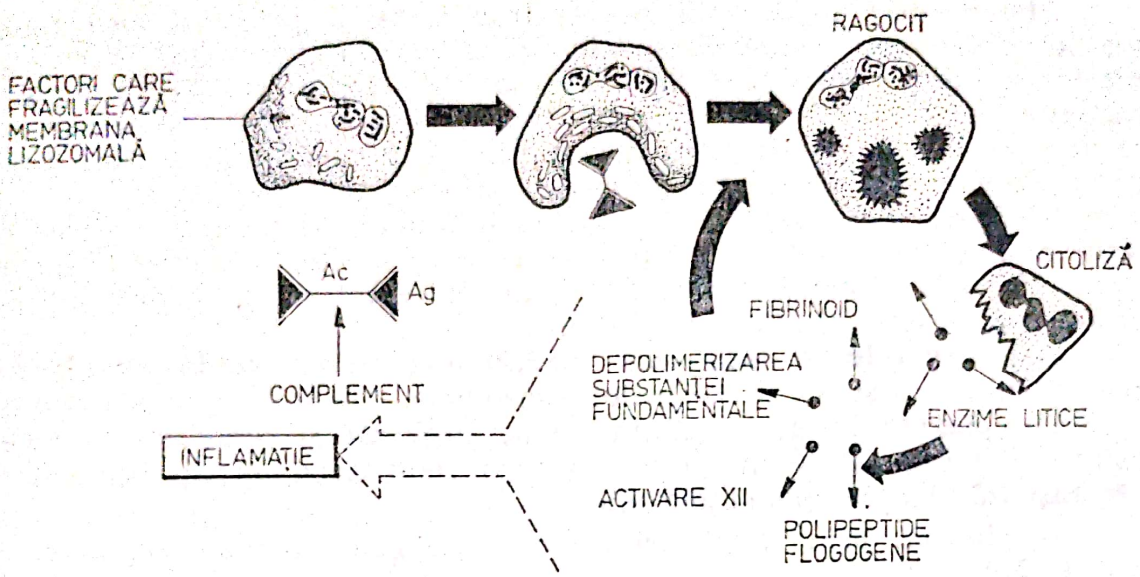


Fig. 6. Inflamația lizozomală

— hidroliza proteo- și glucozaminoglicanilor substanței fundamentale și a fibrelor de colagen, determinînd arii de distribuție tisulară progresivă (relevate în stadiile incipiente ca „necroze fibrinoide") și apariția unor polipeptide cu rol flogogen sau antigenic activ ;

— alterarea structurii conjunctive a pereților vasculari, urmată de creșterea permeabilității și exudare de plasmă ;

— apariția unor produși de proteoliză osmotic activi, factori adjuvanți ai edemului inflamator ;

— activarea factorului XII Hagemann, a fibrinogenolizei și a complementului prin acțiune enzimatică nespecifică.

La poliartrita reumatoidă inflamația enzimatică deține o pondere importantă în patogenia artropatiei, explicînd evoluția bolii spre stadiile invalidante, prin progresia panusului sinovial în structurile periarticulare și capetele osoase diartrodiale, datorită unui „front" enzimatic litic. Puseele evolutive ale bolii se caracterizează prin creșterea marcată a stării de proteoliză enzimatică în lichidul și țesutul sinoviale.

Ragocitul „RA cell", descris de Delbarre, respectiv de Hollander, în lichidul sinovial al unor reumatisme inflamatorii, dar cu o frecvență și o intensitate mai mare în poliartrita reumatoidă este expresia citologică a stadiului inițial al inflamației enzimatice (formarea fagozomilor macrofagici).

Membranele lizozomale pot fi fragilizate și prin acțiunea unor toxine bacteriene, a anoxiei, a acidozei, a fierului terapeutic, a citotoxicelor, a antibioticelor citotoxice și a radiațiilor ionizante. Efectul antiinflamator al glucocorticoizilor, al aspirinei, al antipaludicelor și al aurului se datorează în parte efectului de consolidare a membranelor lizozomale pe care aceste droguri îl exercită asupra acestor structuri.

Lizozomii macrofagici participă la inflamație și prin deversarea în țesuturi a componentelor neenzimatice pe care acestea le cuprind : histamină, S.R.S.A. (Slow Reacting Substance of Anafilaxy), factori antiheparinici, activatori ai plasminogenului.

Rolul *complementului* seric în inflamația reumatoidă este la fel de important, ca și cel al enzimelor lizozomale.

Complexele imune conținînd F.R. cuplează și activează complementul (cu intensitate mai mare factorii reumatoizi de tip Ig.M) care declanșează prin componențele sale :

— citoliza, prin fragilizarea membranelor lizozomale sau celulare (C_5b 6, 7, 8, 9) ;

— eliberarea de histamină din bazofile, mastocite și plachete sanguine (C 3 a, C 5 a) ;

— acumularea de polimorfonucleare neutrofile prin chimiotactism pozitiv (C 5 a, C 5 b, C 6, C 7) ;

— stimularea fagocitozei (C 3) ;

— declanșarea coagulării și fibrinolizei prin eliberarea factorilor plachetari (C 3 a, C 5 a) ;

— activitatea „kinin-like“ (C 2).

În afara complexelor imune, complementul mai poate fi activat de plasmină și de factorul XII al coagulării (Hagemann).

Sistemul mediatorilor chimici vasoactivi are, în general, o mare importanță în fazele inițiale ale inflamației dar în poliartrita reumatoidă rolul lui a fost mai puțin studiat și dovedit, cu excepția celui reprezentat de kinine.

Mellmon găsește titrul bradikininei crescut în lichidul sinovial extras în puseul inflamator, iar Moskowitz dovedește activarea kininelor sinoviale prin injectare intraarticulară de polizaharide obținute din cartilajul uman. În cantități nanogramice, bradikinina și celelalte kinine au puternice efecte asupra vaselor sanguine (vasodilatație, creșterea permeabilității capilare), asupra leucocitelor (chemotactism, creșterea aderenței) și a receptorilor dureroși periferici. Deși rapid inactivate enzimatic în focar, kininele sînt permanent generate în sistemul kallicreinogen-kallicreină-bradikinină. Acest sistem este activat specific de factorul XII Hagemann, de enzimele lizozomale, de componenta C_2 a complementului și de plasmină.

Histamina, serotonina și S.R.S.A. nu contribuie în mod particular la inflamația reumatoidă.

Scanned with OKEN Scanner

Coagularea şi fibrinoliza participă la inflamaţia reumatoidă sinovială şi tisulară datorită rolului declanşator jucat de numeroasele situaţii în care se activează factorul XII al coagulării (Hagemann). Acesta este activat de complexele imune şi complementul seric, endoteliile vasculare lezate de enzimele lizozomale, suprafaţa electronegativă a membranei sinoviale inflamate, mucopolizaharidele rezultate din cartilajele erodate.

La rîndul său, factorul XII activat declanşează :

— producţia de bradikinină ;

— coagularea trombocitară însoţită de eliberarea de serotonină şi urmată de apariţia fibrinei care va fi fagocitată alături de complexele imune, mărindu-le talia ;

— fibrinoliza prin activarea plasminogenului, ducînd la apariţia produşilor de degradare ai fibrinei (P.D.F.), cu rol antigenic activ, flogogen şi chemotactic pozitiv pentru leucocite ;

— activarea complementului.

Coagularea intravasculară în focarul inflamat tulbură microirigaţia sinovială, favorizînd apariţia focarelor de necroză (franjuri sinoviale).

Guerin a demonstrat că factorul Hagemann purificat, introdus în camera anterioară a ochiului de iepure, determină inflamaţie.

Fibrinoliza participă la inflamaţie pe căile activatoare cunoscute.

Recent, Harris izolează un factor activator al plasminei şi colagenazei, eliberat de sinoviocitele bolnavilor cu poliartrită reumatoidă.

Ne aflăm astfel în faţa unui tablou complex al verigilor inflamaţiei reumatoide, ce acţionează interdependent şi realizează în acest mod mecanismul de autoîntreţinere a bolii ; pe fondul ei survin pusee evolutive, în care predomină inflamaţia enzimatică, responsabilă în principal de progresia poliartritei reumatoide spre stadiile invalidante (fig. 5).

PATOGENIA POLIARTRITEI REUMATOIDE

Din punctul de vedere patogenic P.R. se caracterizează prin inflamaţie cronică nesupurativă interesînd membrana sinovială, structurile articulare şi periarticulare, pielea şi unele organe viscerale.

Inflamaţia reumatoidă nu are specificitate histologică. Totuşi, în cadrul ei predomină ; hiperplazia ţesutului conjunctiv („viloasă“ în sinovială) ; proliferarea celulelor bordante „în palisadă“ (sinovială, pleură, pericard) ; exudarea fibrinoasă (sinovială, pleură, pericard) ; vasopatia reumatoidă de tip endarteritic fibrozant sau necrozant (prezentă posibil în toate organele) ; necroza fibrinoidă sinovială şi viscerală (piele, plămîn, miocard) ; infiltratul nodular sau difuz limfoplasmocitar (sinovial şi în diverse organe).

În stadiile inițiale ale artritei inflamația reumatoidă cuprinde îndeosebi alterări funcționale vasculare (vasodilatație, permeabilitate vasculară crescută, exudație fibrinoidă) și citologice (infiltrat limfoplasmocitar perivascular și nodular sau difuz interstițial, acumulare de polimorfonucleare și macrofage în țesutul inflamat).

În stadiile medii apar leziuni tisulare ireversibile : necroze conjunctive, fibroză cicatriceală deformantă pe locul focarelor cu inflamație atenuată, progresia panusului sinovial în structurile articulare (cartilaje diartrodiale, capsulă articulară) și periarticulare (tendoane, inserții, mușchi, capete osoase articulare) printr-un „front" enzimatic. Consecințele clinico-radiologice articulare ale acestor procese sînt deformările (fuziforme), anchilozele vicioase, devierile, dezaxările și telescopările.

În stadiile tardive ale bolii intervin mecanismele generale ale catabolismului proteic inflamator cronic, consecințele yatrogene ale tratamentelor agresive îndelungat folosite, amiloidoza renală secundară, susceptibilitatea la infecții severe, efectul imobilizării prelungite.

Vom descrie în continuare patogenia principalelor manifestări viscerale ale poliartritei reumatoide.

Anemia este de tip normocitar hiposideremic datorită fixării fierului în depozite situate în sistemul reticulo-histiocitar sinovial și în țesutul conjunctiv submezotelial. Ea evoluează în paralel cu intensitatea inflamației. Terapia marțială este contraindicată deoarece crește depozitele tisulare de fier și poate declanșa pusee evolutive prin fragilizarea membranelor lizozomale. În unele cazuri (1,5% — Partridge și Duthie) anemia îmbracă caracter macrocitar datorită deficitului de acid folic consumat exagerat în procesele proliferative.

Vasculopatia reumatoidă („Rheumatoid Vasculitis" după autorii anglo-americani) se exprimă variat și în etape progresive.

Acrocianoza și eritemul palmar din stadiile incipiente ale poliartritei reumatoide se datorează *vasopatiei funcționale.*

Formele majore de vasculită întîlnite în P.R. îmbracă încă 4 caractere histologice : *endarterita fibrozantă progresivă, vascularita subacută a oaselor mici, arterita necrozantă de tip nodos, arterita necrozantă indusă de corticoizi (Seigmet).*

Arteritele apar în formele agresive de boală, constituind o complicație redutabilă în contexul unor tulburări imunologice de o intensitate neobișnuită (complexe imune circulante consumatoare de complement). Consecințele clinice ale arteriopatiei din poliartrita reumatoidă sînt : ischemia periferică digitală mergînd pînă la necroze și mutilări, afectările focale sau difuze ale sistemului nervos central și periferic (nevrite prin ischemia vaso-nervorum), ischemia mezenterică, miopatia (mecanism parțial), pulmonul reumatoid.

Scanned with OKEN Scanner

Nodulii subcutanaţi apar în formele seropozitive, consemnînd agresivitatea bolii. Necroza centrală este consecinţa unei vascularite sau a unui proces imunologic agresiv anticolagen. Ei apar îndeosebi pe zonele subcutanate supuse solicitărilor mecanice sau compresiunilor, constituind condiţii favorizante pentru rupturile tendinoase.

Adenopatiile îşi fac apariţia cu predilecţie în ariile de drenaj ale zonelor articulare inflamate, prezentînd histologic un aspect de adenită nespecifică care evoluează în paralel cu gradul inflamaţiei. Cînd sînt generalizate, adenopatiile atestă agresivitatea bolii.

Felty a descris (1924) un sindrom rar care reuneşte la un bolnav cu poliartrită reumatoidă (de obicei seropozitivă) splenomegalia, granulopenia leucocitară, adenopatiile generalizate (care apar la aproximativ 60% din bolnavi) şi manifestările viscerale mai frecvente decît în boala obişnuită. Pacienţii prezintă o susceptibilitate exagerată la infecţii. Din punct de vedere biologic, la seropozitivitate şi leucopenie (granulocitopenie) se adaugă frecvenţa mare a anticorpilor antinucleari (90%) şi trombocitopenia.

Amiloidoza renală apare la 7—10% din pacienţii cu P.R. în stadiul III-IV (Steinbrocker) care au evoluat peste 5 ani, determinînd insuficienţa renală cronică la 4 ani după stabilirea diagnosticului. Depozite de amiloid se găsesc şi în splină, glanda suprarenală şi ficat. Amiloidogeneza este consecinţa tulburărilor de sinteză a proteoglicanilor în celulele conjunctive, a leziunilor imunopatogene interstiţiale şi a terapiei îndelungate (îndeosebi cu aur).

Neuropatiile periferice sînt de origine ischemică sau yatrogenă. Carpita cronică comprimă (mecanic) nervul median, producînd astfel *sindromul tunelului carpian,* întîlnit la jumătate din pacienţii cu poliartrită reumatoidă (Barnes).

Afectările musculare care apar în poliartrita reumatoidă sînt fie consecinţa imobilizării articulare (hipotrofii, atrofii), fie a nevritelor periferice ori a ischemiei arteriopatice.

Corticoterapia îndelungată poate determina miopatia cortizonică (îndeosebi triamcinolonul).

Manifestările oculare din poliartrita reumatoidă sînt urmarea inflamaţiei şi vasculitei reumatoide : keratoconjunctivita uscată, episclerita, sclerita, scleromalacia perforantă, irido-ciclita.

Terapia îndelungată poate determina complicaţii oculare : cataracta (la steroizi), retinita pigmentară (la clorochină), depozitele corneene (la aur şi antipaludice).

Pericardita reumatoidă se evidenţiază la 10% din bolnavii de poliartrită reumatoidă (Kirk şi Cosh), dar se descoperă necroptic la 30-50% din cazuri (Lebowitz). Ea apare datorită localizării în seroasă a nodulilor reumatoizi sau a inflamaţiei difuze celulare mezoteliale bordante.

În formele avansate cordul mai poate prezenta : miopatie interstiţială, amiloidoză vasculară subendocardică, necroze granulomatoase miocardice (afectare relativ specifică).

Pulmonul reumatoid poate conduce, în ordinea frecvenţei, la : pleurezie (mecanism similar cu pericardita şi sinovita), noduli reumatoizi cu localizare pleurală şi parenchimatoasă, fibroză pulmonară interstiţială difuză (vasculită, mecanism autoimun la autoantigene pulmonare, proliferare fibroblastică nespecifică).

Sindromul Caplan-Colinet asociază prin mecanism imunopatogen comun afectarea pulmonară de tip pneumoconiotic nodular (silicoză, azbestoză, sideroză) cu o poliartrită reumatoidă seropozitivă. La un procent variind între 8 şi 40% din pacienţii cu poliartrită reumatoidă s-au întîlnit modificări ale funcţiilor hepatice decelabile clinic, leziuni histologice de tip steatozic sau disimun, întrunite de Seigometh sub denumirea de *„hepatită reactivă reumatoidă“*. Aceasta apare în corelaţie evidentă cu agresivitatea bolii şi mai puţin evidentă ca urmare a tratamentelor efectuate.

Susceptibilitatea la infecţii se întîlneşte practic la toţi pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Ea se datoreşte, pe de o parte, viciului imunopatogen iniţial — care cuprinde printre verigile sale, deficitul imunitar (toleranţa imunologică a infecţiilor) — iar pe de altă parte — compromiterii secreţiei anticorpilor antimicrobieni datorită stimulului autoantigenic puternic reprezentat de Ig.G. şi colagen.

În formele avansate catabolismul proteic reduce sursa elementelor de sinteză a anticorpilor cu rol antiinfecţios. Un loc foarte important îl deţine însă corticoterapia prelungită, care expune bolnavul la riscul infecţiilor severe, de tip septicemic.

MORFOPATOLOGIE

La nivelul *articulaţiilor* leziunile histologice apar şi evoluează în stadii diferite, dar în practică se întîlnesc concomitent modificări aparţinînd mai multor etape, la care se adaugă şi consecinţele terapiei aplicate

Scanned with OKEN Scanner

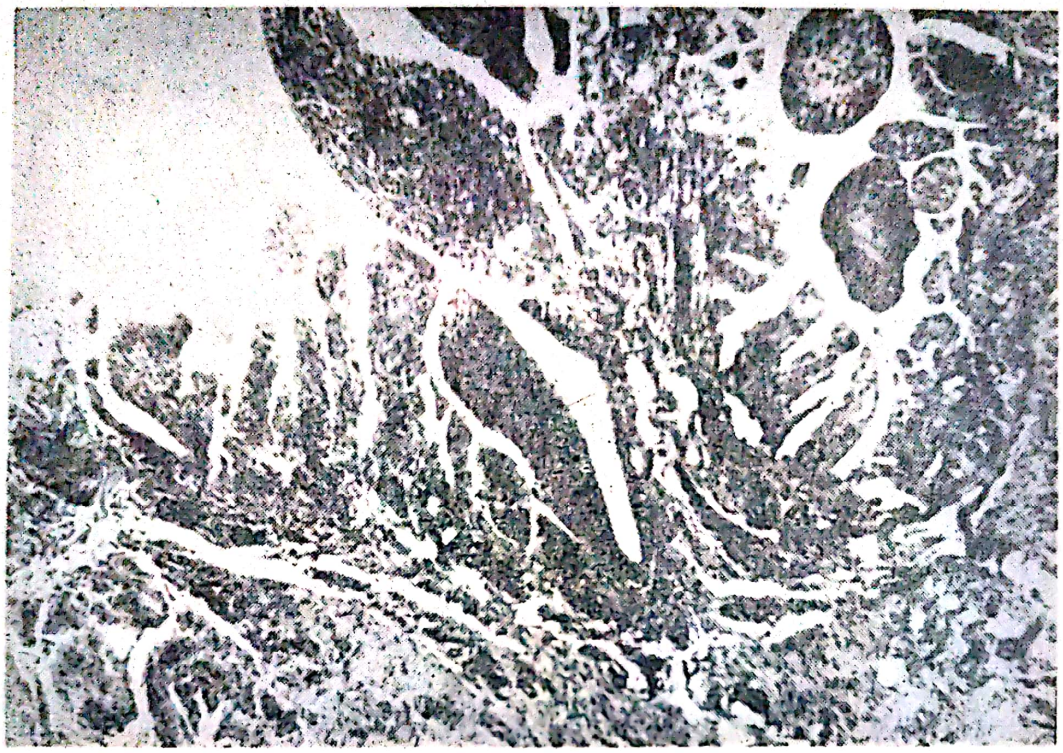


Fig. 7. Sinovita reumatoidă (de remarcat proliferarea franjurilor sinoviale)

local sau pe cale generală. Prima structură articulară afectată este *sinoviala* ; la debut ea este hiperemiată, edematiată, cu depozite fibrinoide pe suprafaţă. Ulterior, în faza proliferativă, apar vilozităţi sinoviale numeroase, franjuri ce rezultă din necrozele bordante, toate avînd aspectul de panus sinovial care începe să erodeze şi să pătrundă în cartilagiile diartrodiale şi în capsula articulară. În fazele avansate panusul sinovial prezintă zone de fibroză cicatriceală şi zone de proliferare viloasă invadantă spre capetele osoase şi structurile periarticulare.

Histopatogenic sinovita incipientă se datorează, pe de o parte, exudării de fibrină, iar pe de altă parte, proliferării celulelor mezoteliale (Fassbender).

În fazele incipiente ale bolii se remarcă histologic edem, vasodilataţie şi multiplicare capilară sinovială, înmulţire a vilozităţilor sinoviale şi apariţia franjurilor, infiltrate limfoplasmocitare perivasculare sau în jurul unor plaje fibrinoase care nu au ajuns încă la necroză.

În stadiul II Steinbrocker sinoviala prezintă : multiplicarea vilozităţilor şi franjurilor, proliferarea celulelor bordante în palisadă, focare de necroză fibrinoidă, hipervascularizaţie şi infiltrate limfoplasmocitare.

În stadiile avansate aspectul microscopic al sinovialei cuprinde aceleaşi elemente, dar cu predominenţa focarelor de necroză fibrinoidă alături de cicatrici fibroase.

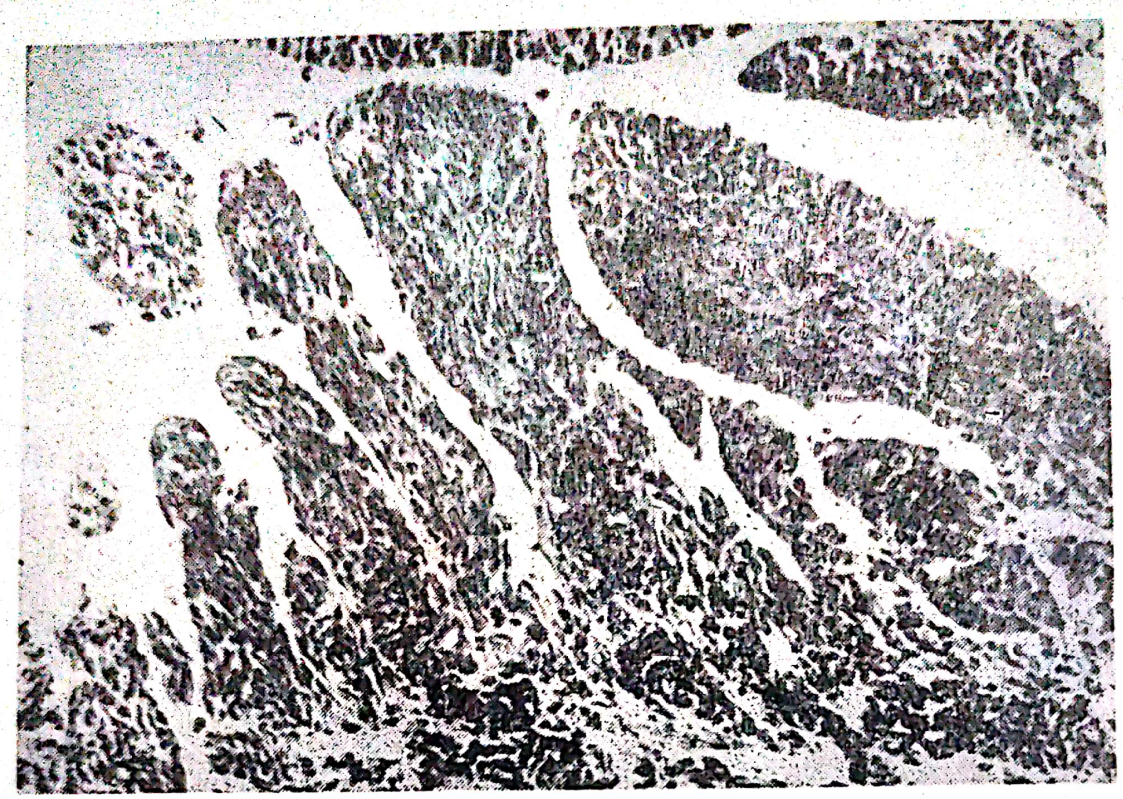


Fig. 8. Sinovita reumatoidă (se remarcă intensitatea infiltratului limfoplasmocitar difuz)

Cartilajele diartrodiale şi capetele *osoase* articulare suferă modificări histologice în trei faze (Uehlinger) : faza sinovială (cînd cartilajul prezintă uneori tulburări de tinctorialitate şi hipoxie condroblastică), faza distrucţiei cartilaginos-osoase (cînd apar eroziuni necrotice ale cartilajelor diartrodiale, în care pătrunde panusul sinovial granulomatos invadant, leziuni cartilaginoase marginale rezultînd din proliferarea reactivă a pericondrului şi periostului, leziuni erozive ale structurii osoase subcondrale) şi faza terminală, a anchilozei capetelor osoase diatrodiale deformate, dezaxate, uneori telescopate, realizată prin procesul de eburnaţie osoasă (transformarea ţesutului osos spongios subcondral în os compact).

Capsula articulară, inserţiile ligamentare periarticulare, bursele şi tecile sinoviale, la început inflamate, sînt apoi erodate de panusul sinovial invadant (de colagenaze din „frontul" enzimatic) şi, la sfîrşit, cicatrizate vicios, retractil, afuncţional.

Nodulul reumatoid prezintă o structură histologică caracteristică. În centru se remarcă o zonă de necroză fibrinoidă, înconjurată de un prim strat de histiocite dispuse în palisadă. Stratul exterior este fibros, la el aderă numeroase capilare, printre care se observă un bogat infiltrat limfoplasmocitar (fig. 9).

Scanned with OKEN Scanner

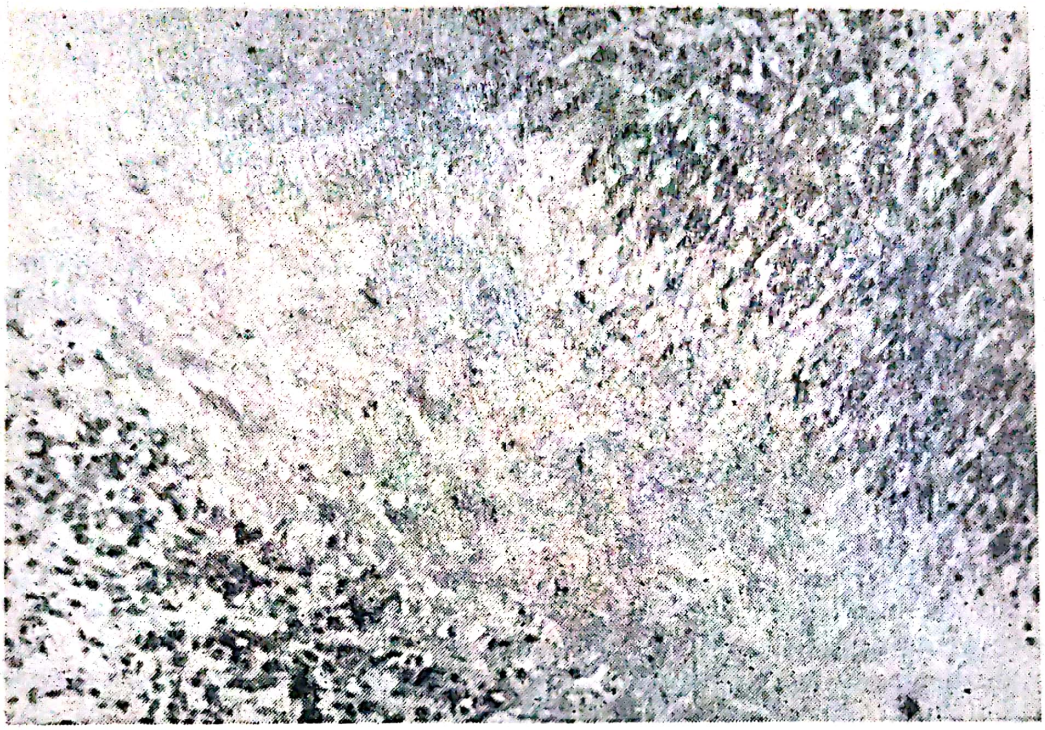


Fig. 9. Nodul reumatoid subcutanat (în jurul necrozei fibrinoide centrale celule histiocitare dispuse în palisadă)

Vasculita reumatoidă interesează arterele de calibru mic şi rareori mijlociu, prezentînd aspecte histologice de endartrită proliferativă sau fibrozantă şi mezarterită de tip nodos (necrozantă).

Adenita şi splenopatia reumatoide au caracter nespecific, cu mari centri germinativi în foliculi, histiocitoză reactivă sinusală, cu apariţia de celule gigante (care obligă la diagnosticul diferenţial cu limfomul Bryll Symmers), cu infiltrate limfo-plasmocitare în cordoanele foliculare, cu hemosideroză discretă (Motulsky, Şt. Şuţeanu).

Rinichii prezintă infiltrate interstiţiale şi amiloidoză.

Pleura apare fie inflamată nespecific, cu exudare fibrinoasă, fie ca sediul unei proliferări mezoteliale analoage cu cea sinovială bordantă.

Plămînul reumatoid cuprinde noduli asemănători ca structură cu cei subcutanaţi şi/sau fibroză interstiţială (prin proliferarea fibroblaştilor şi infiltrate limfoplasmocitare şi monocitare în jurul vaselor, bronhiilor şi peretele alveolar).

Pericardita reumatoidă are caractere histologice comune cu sinovita şi pleurita.

Miocardita reumatoidă îmbracă însă două aspecte histologice distincte : *granulomatoza nodulară*, cu zone de necroză miofibrilară centrală înconjurată de fibroblaşti şi histiocite dispuse în palisadă, şi *miocardita interstiţială*, cu infiltrate difuze limfoplasmocitare. Mai rar se pot întîlni : necroze parcelare miocardice, vasopatia ramurilor mici coronariene, depozitate de amiloid, endocardită fibroasă terminală (caşectică).

Ficatul prezintă semne de steatoză cu încărcare şi degenerescenţă grasă hepatocitară, infiltrate limfoplasmocitare perilobular şi în spaţiile porte, proliferare a celulelor Krupffer, fibroză a spaţiilor portale, edem al spaţiilor Disse (Enomoto), întrunite sub definirea generală de „hepatită reactivă" nespecifică.

Tiroida este afectată la 10% din 51 cazuri de P.R. (Becker), prezentînd elemente de strumită. În fazele avansate apar atrofie, scleroză şi depuneri calcare (Şt. Milcu).

Pielea participă la fazele iniţiale ale bolii prin tulburări funcţionale cuprinzînd hiperemie, hipersudoraţie, pentru ca mai apoi să se semnaleze, în afara nodulilor subcutanaţi următoarele caracteristici : atrofie difuză sau parcelară, pigmentare periarticulară, purpură, erupţii alergice (pacienţii utilizînd numeroase droguri), edem perimaleolar.

Leziunile musculare, oculare şi nevroase sînt citate la capitolul patogeniei visceropatiilor din poliartrita reumatoidă.

SIMPTOMATOLOGIE

În intenţia de a diagnostica precoce boala, unii autori au introdus noţiunea de *fază prodromală* care ar precede debutul clinic al P.R. Deoarece simptoamele descrise în faza respectivă sînt necaracteristice şi nu servesc la orientarea diagnostică (astenie, paloare, irascibilitate, pierdere ponderală, artralgii, mialgii) vom renunţa la separarea acestei etape clinice, întîlnită mai ales în bolile infecţioase. Considerăm însă necesară crearea şi analizarea noţiunii de *risc de poliartrită reumatoidă*.

Astfel, poliartrita reumatoidă apare mai frecvent la pacienţii din familii cu cazuri numeroase de boală, la purtătorii „sănătoşi" de factori reumatoizi, la persoane cu antigene Mo 9, B.B. şi W 10 în fenotipul H.L.A.

A fost descris un anume tip psihologic al bolnavilor cu risc crescut de poliartrită reumatoidă caracterizat prin labilitate psihoafectivă şi dependenţă psihică. Personalitatea amintită este însă contestată de alţi autori, care apreciază că elementele luate în considerare survin în urma suferinţei şi corticoterapiei.

Scanned with OKEN Scanner

Într-un studiu prospectiv întreprins de A.R.A. pe 402 suspecți de a dezvolta boala, după 4 ani de observație riscul de apariție a P.R. posibile, probabile sau certe, a fost mai mare decît la populația generală. Rezultă deci utilitatea observării sistematice a persoanelor cu risc crescut de a dezvolta poliartrita reumatoidă.

Faza de debut se caracterizează prin elemente clinice care permit orientarea spre diagnosticul precoce al bolii. Se cunosc o serie de *factori de declanșare* a afecțiunii sau a puseelor evolutive. Deseori boala apare clinic după expunerea la frig, după stress-ul psihic (negativ), după dereglări endocrine (menopauză patologică, hiperestrogenism, hipertonie hipofizară pe linia S.T.H.). De asemenea, ea apare sau este acutizată după exacerbarea unor infecții de focar (amigdaliene, dentare, anexiale genitale) sau a unor infecții cronice urinare, bronhopulmonare, intestinale. Unele cazuri au debutat după administrarea de penicilină.

Boala își face apariția mai frecvent la femeia tînără în jurul deceniului trei de viață sau la femeia matură, după menopauză, îmbrăcînd predominent caracter insidios (80% din bolnavi).

Forma de debut obișnuită este *oligoartrita distală* ce afectează articulațiile pumnilor (carpita) și cîteva articulații metacarpofalangiene sau interfalangiene proximale. Caracterele clinice ale oligoartritei sînt evocatoare de P.R. în cazul în care durerea inflamatorie survine predominent nocturn și matinal ; ea se însoțește de redoare articulară la trezire, care cedează parțial prin imobilizare. Artritele, cu evident caracter simetric, prezintă o fixitate îndelungată. Examenul clinic decelează tumefiere articulară fuziformă caldă, dureroasă, cu impotență funcțională la trezire, cu tegumente subțiate și umede.

Aproape jumătate din cazuri debutează prin *poliartrită subacută simetrică,* interesînd îndeosebi carpul, articulațiile metacarpofalangiene și interfalangiene proximale, dar și articulațiile membrelor inferioare (îndeosebi la bărbați).

Aceste două forme de debut articular se înoțesc de *semne ale afectării stării generale.*

Cu oarecare specificitate și valoare diagnostică sînt întîlnite : anemia (paloarea), astenia, starea subfebrilă, transpirațiile extremităților, fenomenele Raynaud.

Poliartrita reumatoidă poate debuta și prin forme clinice particulare : monoartrită, poliartrită acută febrilă, adenopatii precoce (forma Chauffard-Banson), cervicalgii, bursite.

Monoartrita interesează de obicei genunchiul, pumnul, umărul, șoldul, este trenantă, rezistentă la tratamentul antiinflamator obișnuit, constituind o modalitate de debut mai frecventă la copil și la bărbatul adult.

Poliartrita acută febrilă poate surveni uneori intrainfecțios, ridicînd delicate probleme de diagnostic diferențial cu reumatismul articular

Scanned with OKEN Scanner

acut. Jumătate din bolnavii cu reumatism palindromic evoluează către poliartrită reumatoidă, această afecțiune constituind deci o formă de debut anafilactic al bolii.

Faza de stare cuprinde mai multe etape clinice evolutive. Stadializarea clinico-radiologică propusă de Steinbrocker este unanim acceptată, servind unificării nosologice a datelor clinice.

Stadiul I corespunde debutului bolii.

Stadiul II reprezintă din punct de vedere patogenic etapa exudativă și se caracterizează prin tumefiere fuziformă a articulațiilor cu reducere moderată a mișcărilor articulare, fără deformări, prin hipotrofie musculară periarticulară, noduli subcutanați, tenosinovite și afectare radiologică incipientă (osteoporoză geodică subcondrală, mici eroziuni ale interliniei articulare).

Stadiul III corespunde etapei productive și se caracterizează clinic prin deformări articulare, devieri și anchiloze, atrofie musculară extinsă, noduli reumatoizi și tenosinovite, iar radiologic, prin distrucție osteo-cartilaginoasă și osteoporoză.

Stadiul IV constituie faza terminală a bolii, în care la criteriile stadiului III se adaugă anchiloza definitivă articulară în poziții vicioase, alterarea severă a stării generale, anemia, amiloidoza.

Vom urmări semnele articulare și manifestările extraarticulare în faza de stare a bolii.

Semnele articulare formează tabloul unei poliartrite inflamatorii cronice evoluînd în pusee de acutizare către deformare și anchiloză. Cu excepția coloanei vertebrale dorso-lombare boala poate afecta toate articulațiile mobile ale organismului. În stadiile I și II Steinbrocker articulațiile mici prezintă o tipică deformare fuziformă, iar articulațiile mari îmbracă aspectul artritei exudative cu tensiunea fundurilor de sac sinoviale și posibilitatea palpării panusului sinovial.

În studiile II, III, IV articulațiile prezintă semne particulare, dintre care mai caracteristice sînt :

— tumefierea „în spate de cămilă" ; ea este realizată de carpită, atrofia interosoșilor și artrita articulațiilor II și III metacarpo-falangiene (se observă la mîna privită din profil) ;

— deviația cubitală a degetelor (în fazele incipiente se remarcă numai în flexie) ;

— deformarea în „gît de lebădă", „M" și „Z", îndeosebi la index și medius ;

— deformarea în „butonieră" la degetele IV și V care cuprinde flexia articulației interfalangiene proximale cu hiperextensia celei distale ;

— deformarea policelui în „Z" ;

Scanned with OKEN Scanner

— luxarea dorsală a capului cubitalului prezentînd semnul „clapei de pian" ;
— luxarea palmară a carpului ;
— piciorul plat cu durioane plantare jenante ;
— piciorul convex cu *haleux valgus* și anchiloze ale degetelor în „gheară", în „ciocan" sau deviere prin luxație internă a degetului V ;
— tumefierea cotului cu limitarea extensiei ;
— anchiloza umerilor în adducție și rotație internă ;
— devierea genunchilor în *valgum* cu riscul anchilozei în semiflexie ;
— anchiloza șoldurilor (rară) în semiflexie și adducție ;
— luxația atlanto-axoidiană cervicală ;
— artrita temporo-mandibulară (mai frecventă la copii) cu deformarea mimicii și dificultăți în masticație.

În stadiile avansate, îndeosebi la mîini, apar modificări mutilante, la deformările și devierile descrise adăugîndu-se telescopări și luxări. Starea de denutriție și ischemia distală determină tulburări trofice ale mîinilor cu scurtarea degetelor prin resorbții osoase. Aplicarea precoce a micilor aparate ortopedice împiedică apariția acestor severe deformări și devieri, lăsînd loc chirurgiei reparatorii prin proteze articulare.

Semnele extraarticulare exprimă afectarea generală din poliartrita reumatoidă. Cel mai frecvent suferă structurile periarticulare. *Tenosinovitele* se evidențiază precoce, interesează îndeosebi tendoanele extensorilor, constituind una din cauzele rupturilor tendinoase. La debut au caracter inflamator fără tumefieri. Cu timpul apar formațiuni chistice tenosinoviale (chistul Baker popliteu al genunchiului) cu risc de ruptură sinovială. *Hipotrofia musculară* apare la început periarticular, în mod caracteristic pentru interosoși, dezvoltîndu-se apoi la toate grupele musculare, către atrofie musculară. În fazele incipiente se remarcă unele fascicule musculare în hipertonie (antalgică). Carpita și tenosinovitele adiacente determină frecvent neuropatia medianului prin sindromul tunelului carpian.

La nivelul *pielii* se remarcă transpirații reci, cianoză, hipotrofie, căderea părului, unghii casante, hiperpigmentare periarticulară, eritem tenar și hipotenar. Toate aceste modificări amintesc de mîna algodistrofică, sugerînd participarea secundar patogenică a simpaticului la tulburările trofice din artropatia reumatoidă a mîinilor.

Nodulii subcutanați reumatoizi apar la circa 20% din pacienți, periarticular, pe fețele de extensie sau pe zonele de presiune mecanică (coate, fese, ceafă).

Hiperplazia limfoidă se exprimă clinic prin adenopatii în ariile de drenaj ale articulațiilor inflamate sau, mai rar, prin splenomegalie. Formă particulară de poliartrită reumatoidă, sindromul Felty, reunește, alături de afectarea articulară, splenomegalia, adenopatiile și leuconeutropenia.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările oculare cuprind irita, iridociclita, scleromalacia perforantă și keratoconjunctivita uscată, aceasta fiind întîlnită relativ frecvent la femeile vîrstnice.

Sindromul Sjögren-Gongerot determină la o bolnavă cu poliartrită reumatoidă reducerea secreției lacrimale, salivare și nazale, provocînd stomato-glosită și keratoconjunctivită filamentoasă cu ulcerații corneene. Formele fruste se pot evidenția prin măsurarea secreției lacrimale (testul Schirner).

Formele agresive de boală evoluează cu afectări viscerale de tipul pericarditei, pleureziei, pulmonului reumatoid, hepatitei reactive reumatoide, amiloidozei renale. Acestea survin însă relativ rar și sînt decelabile mai ales prin investigații paraclinice (vezi capitolul patogeniei poliartritei reumatoide).

Starea generală este permanent afectată, agravările sale urmărind puseele evolutive articulare. Notăm îndeosebi anemia (normocitară hiposideremică), starea subfebrilă, pierderea ponderală, anorexia, astenia fizică, fatigabilitatea. În stadiul terminal, care survine după 10-20 ani de evoluție, anchilozele definitive determină ameliorarea și chiar dispariția durerilor articulare. În schimb starea generală este sever afectată. Apar caşexia, subțierea și cianozarea tegumentelor, tulburările de pigmentare, tulburările trofice ce merg pînă la escare. Decesul se datorează fie unei complicații infecțioase (de obicei septicemiei), fie insuficienței renale cronice prin meiloidoză.

INVESTIGAȚII DE LABORATOR ȘI PARACLINICE

În poliartirta reumatoidă examenele biologice nu pot susține în mod patognomonic diagnosticul, elementul clinic fiind preponderent. Laboratorul oferă însă clinicianului posibilitatea de a se orienta în diagnostic, de a exclude alte artropatii, de a aprecia gradul de inflamație, de a stabili profilul imunopatogenic al pacientului și de a urmări eficacitatea și complicațiile yatrogene ale terapiei.

EXAMENE GENERALE

Hemograma indică încă de la început o anemie hipocromă hiposideremică, cu siderofilina scăzută, evoluînd paralel cu intensitatea sindromului inflamator. În aproximativ 25% din cazuri (Delrieu) se întîlnesc leucocitoză cu neutrofilie, îndeosebi în puseul inflamator. Mult mai rar (1,7% — Șt. Șuțeanu) apare leucopenia (de obicei în cadrul sindromului Felty, prin hipersplenism).

Scanned with OKEN Scanner

Trombocitopenia moderată trece de regulă neobservată.

Examenul urinei evidenţiază, în stadiile avansate, proteinuria, iar leucocitoza semnalează de cele mai multe ori infecţia urinară, frecvent întîlnită la bolnavii cu poliartrită reumatoidă.

SINDROMUL INFLAMATOR

Sindromul biologic de inflamaţie poate fi apreciat ca intensitate şi urmărit terapeutic practic cu o singură probă — viteza de sedimentare a hematiilor ; celelalte probe evoluează în paralel cu V. S. H.

Viteza de sedimentare a hematiilor creşte moderat la debut, dar foarte mult în puseele evolutive (în jurul a 100 mm la prima oră). Ea constituie testul cel mai facil de executat, cu utilitate mare în clinică.

Fibrinogenemia este mărită, evidenţiind în cazurile de creştere neinflamatorie a V.S.H., inflamaţia reumatismală.

Disglobulinemia se caracterizează prin hiperglobulinemie cu hiposerinemie (relativă la început, absolută în stadiile tardive), hiper-α_2-globulinemie şi hipergammaglobulinemie în stadiile avansate sau în formele agresive.

Testele de disproteinemie sînt pozitive datorită disglobulinemiei. Ele cuprind printre altele reacţia cu timol Mac Lagan, reacţia Gross, reacţia cu sulfat de zinc (Kunkel).

Proteina C reactivă este prezentă în serul bolnavilor, dar inconstanţa sa în formele agresive îi scade din valoare.

SINDROMUL IMUNOLOGIC

Evidenţierea perturbărilor disimune orientează diagnosticul, ajută la excluderea altor boli imunopatogene mai specifice, stabileşte profilul imunologic al pacientului, indicînd procedeul terapeutic de imunomodulaţie şi, în sfîrşit, permite supravegherea acestei terapii.

Factorii reumatoizi sînt imunoglobuline G, M şi A circulante sau sinoviale cu activitate de anticorpi anti Ig. G. umane sau ale altor specii. Evidenţierea factorilor reumatoizi se face prin reacţii de precipitare transformate în reacţii de aglutinare, prin testul de imunocitoaderenţă al rozetei reumatoide sau prin imunofluorescenţă.

Reacţia *Waaler-Rose* (modificată de Eyquem şi Podliaciuk) foloseşte ca antigen aglutine de iepure, antihematii umane de grup 0, Rh negativ ; rezultatele concordant-pozitive cu diagnosticul clinico-radiologic sînt de 70%. Reacţia se pozitivează în condiţiile apariţiei factorilor reumatoizi de tip Ig.M, care se secretă tardiv sau în formele agresive de

Scanned with OKEN Scanner

boală. De aceea hemaglutinarea Waaler-Rose nu are valoare deosebită în formele incipiente de boală.

Titrul pozitiv cert al reacției Waaler-Rose este de peste 1/64, cel de 1/32 fiind considerat rezultat dubios. Specificitatea reacției este destul de scăzută, bolile în care ea se pozitivează fiind numeroase (de la gripă, la endocardite, lupus sistemic și subiecții vîrstnici).

Latexaglutinarea (Singer și Plotz) folosește gamaglobuline umane din fracțiunea II Cohen adsorbite pe particule de latex. Considerat mai specific decît hemaglutinarea, testul latex prezintă o concordanță de 75-85% cu diagnosticul clinico-radiologic de P.R. În varianta tehnică Dulong, facilitatea executării pe lamă face din testul latex, o probă clinică utilă, în ciuda sensibilității și specificității ei reduse.

Înlocuirea suportului latex cu *bentonită* (Bloch și Bunin) nu a ameliorat specificitatea reacției.

Testul rozetelor reumatoide a îmbunătățit situația evidențierii factorilor reumatoizi, permițînd afirmarea seropozitivității la 75-80% din P.R. considerate seronegative la reacțiile de aglutinare anterior citate. Bazat pe principiul imunocitoaderenței limfocitare, testul rozetelor reumatoide se pozitivează precoce (în primele 6 luni de evoluție), cîștigînd în sensibilitatea evidențierii poliartritei reumatoide, dar menținîndu-și specificitatea relativă, legată de apariția acestor autoanticorpi în alte boli disimune. Din punct de vedere tehnic, testul este laborios, neintrînd în practica clinică curentă, ca și evidențierea factorilor reumatoizi prin imunofluorescență.

Factorii antinucleari apar la 30% din cazurile de poliartrită reumatoidă, aparținînd grupei Ig.M. ; se evidențiază îndeosebi în poliartrita reumatoidă juvenilă, în sindromul Felty, mai frecvent la femei cu manifestări viscerale. Fluorescența este de tip omogen.

Celulele lupice Hargraves apar la 10% din pacienții cu P.R., iar fenomenul de autofagocitoză generator de celule B Helper adaugă încă 5% la procentul inițial. Prezența anticorpilor antinucleari și a fenomenului celular L.E. orientează tratamentul, dar obligă în același timp la excluderea bolii lupice prin urmărirea atentă a semnelor cutaneo-viscerale și dozarea complementului seric.

Imunoelectroforeza proteinelor serice evidențiază în general creșterea nespecifică a Ig.M. și Ig. G.

Complementul seric este normal sau ușor crescut, iar cel sinovial, scăzut. În lupusul eritematos sistemic ambele varietăți de complement sînt micșorate. În poliartrita reumatoidă cu factori antinucleari prezenți la titruri crescute, complementul seric scade, semnalînd modalitatea de trecere spre L.E.S.

EXAMENUL LICHIDULUI SINOVIAL

Recoltat pe bile de sticlă sau cu heparină, lichidul sinovial este examinat citologic, biochimic și imunologic, oferind detalii utile diagnosticului, îndeosebi celui diferențial.

Caracteristicile inflamatorii ale lichidului sinovial sînt :

— viscozitatea filantă ;

— reducerea mucinei ;

— coagulabilitatea crescută la contactul cu acul sau cu pereții de sticlă ai seringei ;

— celularitatea crescută peste 1 500 elemente/mm^3.

Alte examene au permis crearea noțiunii de „lichid reumatoid" izolat astfel de celelalte tipuri de lichid sinovial inflamator. Acesta cuprinde :

— celularitate peste 10 000 elemente/mm^3 :

— prezența ragocitelor în proporție de peste 6 la 100 leucocite ;

— scăderea complementului sinovial.

În laboratoare bine utilate se pot evidenția în lichidul sinovial factori reumatoizi, complexe imune cu talie mare (22 S), crioglobuline și criofibrinogen, factori antinucleari. Intensitatea inflamației poate fi urmărită prin conținutul în enzime hidrolitice (fosfataze acide, lacticodehidrogenaze).

În fața unui bolnav suspect de poliartrită reumatoidă, examenul de laborator poate confirma caracterul reumatoid (latexaglutinarea, Waaler-Rose, rozeta reumatoidă, lichidul sinovial „reumatoid") și poate ajuta la eliminarea altor poliartrite (cristaline, infecțioase, lupice). De asemenea prin examenul de laborator se poate stabili intensitatea sindromului inflamator, ceea ce va ajuta la supravegherea terapeutică.

EXAMENUL HISTOLOGIC AL SINOVIALEI

Datorită frecvenței reduse a nodulului reumatoid patognomonic la bolnavii cu poliartrită reumatoidă, biopsia sinovială după tehnica Polley-Bickel oferă posibilitatea examinării histologice a fragmentelor de sinovială. Sinovita reumatoidă prezintă cinci criterii histologice (A.R.A. — 1958) a căror asociere completă certifică diagnosticul morfologic. Prezența a trei criterii situează diagnosticul în sfera probabilității.

Criteriile histologice A.R.A. adaptate după Guiraudon sînt :

1. multiplicarea și hipertrofia (viloasă) a franjurilor sinoviale ;
2. multiplicarea celulelor bordante ale sinovialei și așezarea lor „în palisadă" ;
3. hipercelularitatea sinovială pe seria sinoviocitelor, a elementelor celulare conjunctive și a infiltrantului limfoplasmocitar ;
4. necroza fibrinoidă în aria sinovială și în stratul bordant ;
5. multiplicarea capilarelor cu turgescența endoteliocitelor.

Aspectele histologice notate se asociază variabil în raport cu stadiul clinic al bolii şi cu tratamentele locale utilizate.

Examenul histologic este valoros pentru diagnostic în formele monoarticulare ale poliartritei reumatoide, în oligoartritele seronegative şi în poliartritele cu evoluţie locală particulară.

Specificitatea aspectului histologic reumatoid este mare (85% concordanţă în stadiile I-III, 1% rezultate fals pozitive) şi depinde, evident, de experienţa anatomopatologului.

EXAMINĂRILE RADIOLOGICE

Modificările radiologice sînt importante şi utile diagnosticului, stadializării poliartritei reumatoide (Steinbrocker) şi depistării unora din complicaţiile viscerale ale bolii. Fără a fi patognomonice, modificările articulare sînt totuşi caracteristice. Radiologii recomandă efectuarea de radiografii bilaterale, din mai multe incidenţe, repetate la intervale de 3-6 luni, în regimuri de „duritate" variabilă, pentru toate articulaţiile afectate clinic, dar îndeosebi pentru articulaţiile mîinilor.

Semnele radiologice articulare la debut sînt : îngroşarea părţilor moi periarticulare (caracter fuziform), osteoporoza epifizară falangiană

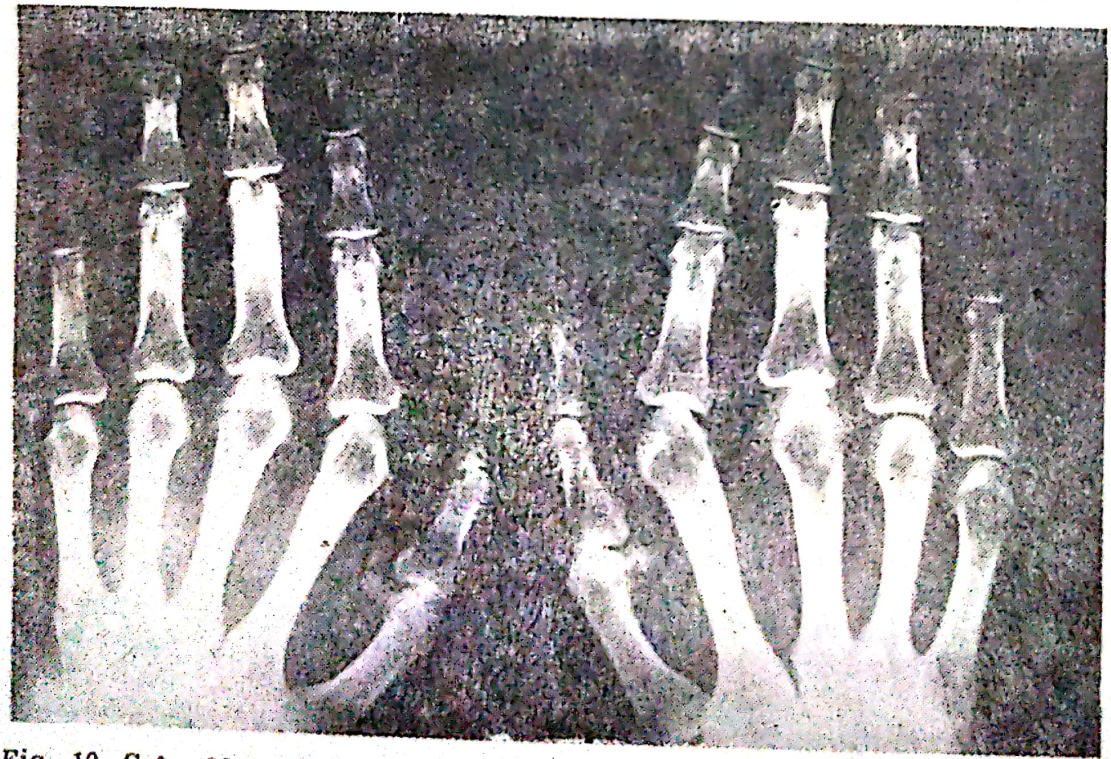


Fig. 10. S.A., 30 ani. Poliartrită reumatoidă stadiul I-II (se remarcă pensarea spaţiilor articulare metacarpofalangiene II şi III simetric, osteoporoză geodică a capetelor osoase)

Scanned with OKEN Scanner

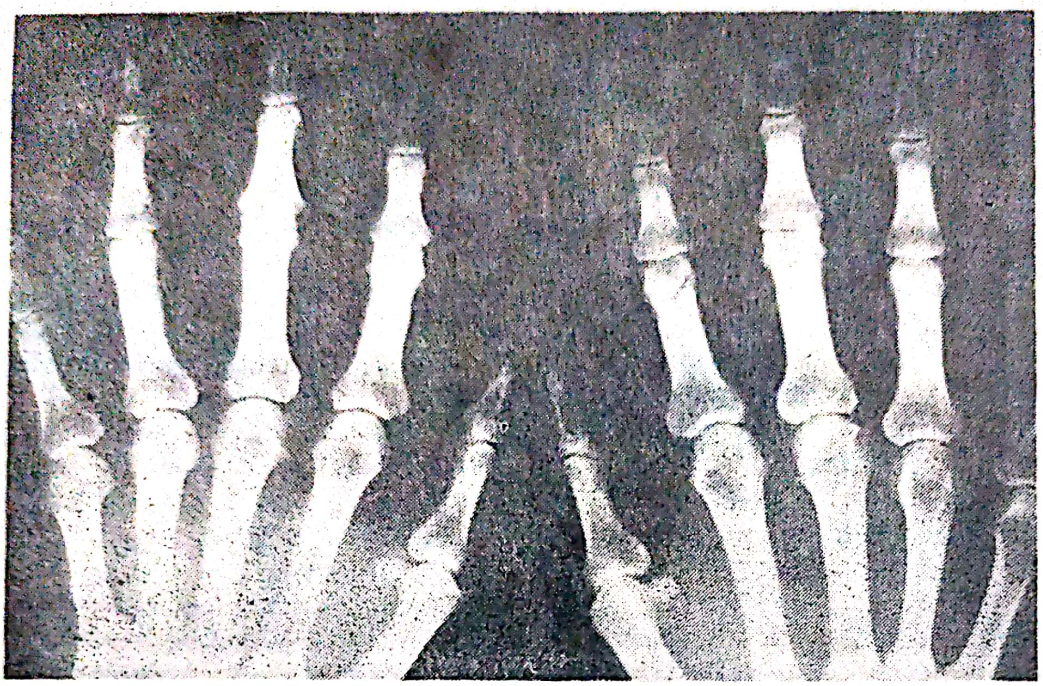


Fig. 11. D.G., 34 ani. Poliartrită reumatoidă stadiul II (leziunile prezintă intensitate maximă la articulațiile interfalangiene proximale II, III dreaptă și III stîngă)

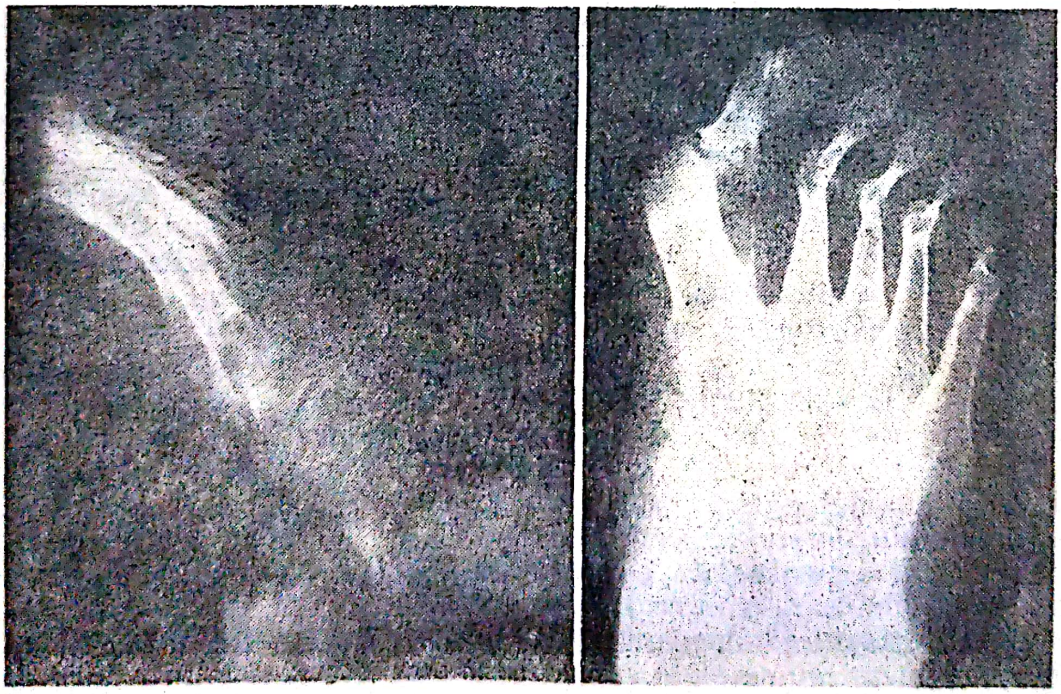
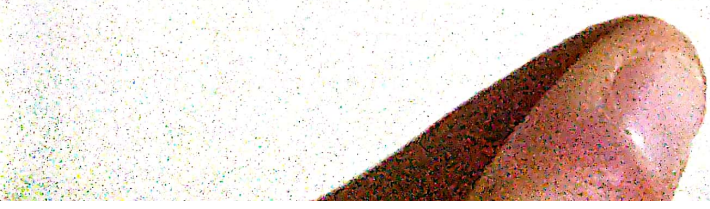


Fig. 12. M.B., 42 ani. Poliartrită reumatoidă stadiul III (dezaxare, deformare, deviere, distrucții osoase)



Scanned with OKEN Scanner

(mai caracteristică „în bandă"), discreta pensare a spațiului articular, micile geode metacarpiene și falangiene, eroziunile paraarticulare ale conturului osos (mai bine vizibile pe radiografii mărite, în incidențe particulare).

În stadiul II Steinbrocker apar modificări mai evidente, pensarea spațiului și neregularitatea interliniei articulare, eroziunile marginale ale capetelor osoase, geodele mari și mici în epifize (îndeosebi subcondral), osteoporoza accentuată difuză.

În stadiile avansate ale bolii (III și IV) se remarcă : dispariția spațiului articular, fuziunea oaselor carpului, multiplicarea geodelor și apariția eroziunilor osoase, deformările, dezaxările, luxările, telescopările, resorbțiile osoase cu mutilări ale extremităților.

Radografia pulmonară evidențiază pulmonul reumatoid, pleurezia reumatoidă și servește diagnosticului diferențial cu poliartrita paraneoplazică din cancerul pulmonar. Ea este necesară la poliartriticii vîrstnici, cu antecedente tabagice și evoluție rezistentă a artropatiilor.

DIAGNOSTICUL POZITIV

Afirmarea diagnosticului de poliartrită reumatoidă în stadiile incipiente rămîne pentru clinician o chestiune dificilă. În această etapă stabilirea diagnosticului permite instituirea unei terapii complexe, cu șanse mari de stabilizare și chiar de vindecare a bolii. Diagnosticul pus în stadiile avansate ale afecțiunii este pe cît de facil, pe atît de puțin operant în ajutorul pe care-l putem oferi pacientului.

Efortul pentru stabilirea diagnosticului precoce de poliartrită reumatoidă este în acest fel rațional.

În scopul unicității nosologice, American Rheumatism Association a preluat și adoptat cunoscutele criterii de diagnostic unanim acceptate în lumea reumatologilor. Vom reda mai jos aceste criterii de diagnostic pentru artrita reumatoidă, așa cum au fost publicate în 1973 :

1. Redoare articulară matinală.
2. Durere la mobilizare sau sensibilitate în cel puțin o articulație.
3. Tumefiere a părților moi articulare la cel puțin o articulație.
4. Tumefiere a unei alte articulații la cel mult trei luni de la prima.
5. Tumefiere simetrică a articulațiilor metacarpo- și metatarso-falangiene și interfalangiene proximale (tumefierea articulației interfalangiene distale nu corespunde criteriilor actuale).
6. Noduli subcutanați pe proeminențele osoase, suprafețele osoase, suprafețele extensoare și în regiunile juxtaarticulare.
7. Modificări radiologice tipice (modificările de tip degenerativ nu exclud poliartrita reumatoidă).
8. Pozitivare a unui test de aglutinare ce demonstrează prezența factorilor reumatoizi (analiza se va efectua în două laboratoare separate).

Scanned with OKEN Scanner

9. Sărăcire a precipitatului de mucină în lichidul sinovial.

10. Modificări histologice caracteristice sinoviale cuprinzînd mai mult de trei criterii histologice A.R.A. (hipertrofie viloasă sinovială, proliferare a celulelor bordante și dispunere a lor în palisadă, infiltrat inflamator cronic predominant limfocitar, depozite de fibrină, focare de necroză).

11. Evidențierea histologică a nodulului reumatoid tipic.

Diagnosticul de boală „definitivă" presupune prezența conjugată a 5 criterii, primele 5 (1-5) necesitînd o prezență de cel puțin 6 săptămîni.

Poliartrita reumatoidă probabilă necesită prezența a trei criterii, iar poliartrita reumatoidă posibilă, a două criterii.

A.R.A. anexează o serie de 20 criterii de excludere. În conformitate cu acestea boala este exclusă în următoarele situații :

— prezența rash-ului tipic pentru lupus eritematos ;
— concentrația ridicată a celulelor lupice în sînge ;
— evidențierea histologică a leziunilor de periarterită nodoasă ;
— slăbirea musculaturii cefei, trunchiului și faringelui sau tumefierea musculară persistentă, caracteristice dermatomiozitei ;
— sclerodermia ;
— tabloul clinic tipic de reumatism articular acut (arteritele migratorii, endocardita, coreea, nodulii reumatici și eritemul marginat) ;
— tabloul clinic caracteristic pentru guta articulară ; sensibilitatea la colchicină ;
— tofii gutoși ;
— tabloul clinic caracteristic de artrită infecțioasă ;
— bacilii tuberculoși prezenți în fluidul și țesutul sinovial ;
— tabloul clinic caracteristic al sindromului Reiter cu uretro-artro-conjunctivită, artrita fiind de obicei migratorie inițial ;
— sindromul umăr-mînă ;
— osteoartropatia hipertrofică a extremităților și oaselor lungi cu posibile leziuni pulmonare ;
— neuroartropatiile tipice ;
— decelarea acidului homogentizinic în urină ;
— evidențierea histologică a granulomului sarcoidotic sau testul Kweim pozitiv ;
— mielomul multiplu confirmat medular ;
— eritemul nodos caracteristic ;
— agamaglobulinemia.

În stadiul actual al cunoștințelor noastre și după introducerea în practica laboratorului clinic a examenului lichidului sinovial și a unor teste imunologice, criteriile A.R.A. nu mai apar suficiente pentru diagnosticul precoce al poliartritei reumatoide. Pentru diagnosticul în stadiul de debut, la criteriile A.R.A. trebuie adăugate anemia „simplă" a poliartritei trenante, evidențierea factorilor reumatoizi prin testul rozetei reumatoide, dozările complementului sinovial (scăzut în comparație cu cel seric) și aspectul „reumatoid" al lichidului sinovial cu numeroase ragocite.

Scanned with OKEN Scanner

Criteriul histologic capătă o pondere deosebită în formele atipice de debut (monoartrite).

Diagnosticul pozitiv de poliartrită reumatoidă se bazează pe apariţia unor artropatii trenante, cronice, cu caracter clinic inflamator prezentînd topografie particulară şi evoluţie prin pusee inflamatorii, cu afectarea precoce a stării generale, la care putem evidenţia radiografic modificări caracteristice, histologic leziuni tipice şi biologic, alături de teste de inflamaţie constant afectate, modificări imunologice, dintre care de cea mai mare utilitate rămîn totuşi evidenţierile factorilor reumatoizi.

Diagnosticul presupune şi excluderea altor artropatii.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

În forma sa tipică, în stadiile II şi III Steinbrocker, poliartrita reumatoidă nu ridică chestiuni deosebite de diagnostic diferenţial.

Vom analiza în continuare diagnosticul diferenţial al bolii în trei situaţii clinice distincte : poliartrite cronice cu tablou clinico-patogenic asemănător, poliartrite acute (de diferenţiat la debutul P.R.) şi afecţiuni periarticulare (ce pot crea confuzii clinice).

Poliartritele cronice asemănătoare clinico-patogenic poliartritei reumatoide sînt :

— *poliartrita lupică* survine în contextul leziunilor cutaneo-viscerale caracteristice şi prezintă anomalii histoimunologice tipice ; există forme clinice de lupus eritematos sistemic predominant articulare, unele cu factori reumatoizi prezenţi ;

— *poliartrita sclerodermică* apare după numeroase episoade de crize Raynaud, afectează de regulă tegumentul degetelor (pergamentos, aderent) şi asociază leziunile cutaneo-viscerale ale sclerodermiei difuze ; aspectul histologic dermic este caracteristic ;

— *poliartrita din poliarterita nodoasă* ridică probleme serioase de diferenţiere cu poliartrita reumatoidă agresivă cu arterite necrozante ; examenul histologic tranşează cu dificultate diagnosticul ;

— *sindromul Gougerot-Sjögreen* apare ca o formă particulară de poliartrită, îmbrăcînd deseori caracter reumatoid ;

— *purpura reumatoidă Schönlein* a adultului asociază la manifestările articulare erupţia purpurică periarticulară, colicile abdominale cu sau fără hemoragie digestivă, hematuria ;

— artritele periferice din *spondilartrita anchilopoietică* survin asimetric, la bărbaţi, fără serologie reumatoidă, asociindu-se leziunile radiologice sacroiliace ;

— *poliartrita psoriazică* este uşor de diferenţiat în cazul coexistenţei leziunilor cutanate tipice, dar este dificil de afirmat atunci cînd artritele preced psoriazisul cutanat ; examenul complet al pielii, ascendenţa fami-

Scanned with OKEN Scanner

liară psoriazică şi afectarea articulaţiilor interfalangiene distale pot orienta diagnosticul ;

— poliartrita cronică din *sarcoidoză* sau din *enteropatiile inflamatorii cronice* se diferenţiază de P. R. în contextul clinico-radiologic al afecţiunilor, iar examenele endoscopice şi histologice confirmă diagnosticul ;

— *guta articulară cronicizată* poate crea confuzii, dar debutul tipic, evoluţia în pusee hiperuricemice, proba la celchicină şi evidenţierea cristalelor transleucocitare uratice în fluidul sinovial elimină erorile ;

— *controcalcinoza articulară* evoluează în pusee acute pe fondul unor artropatii inflamatorii cronice, prezentînd calcifieri meniscale ; în lichidul sinovial se evidenţiază cristale de pirofosfat de calciu. ;

— *poliartrozele* în puseul de acutizare, îndeosebi la pacienţi prezentînd nodozităţi Heberden sau Bouchard, se pretează la confuzii diagnostice ; examenul radiologic care confirmă integritatea interliniei articulare şi testele de inflamaţie foarte puţin afectate sprijină însă diagnosticul clinic de P.R. ;

— *afecţiuni rare* cum sînt xantomatozele articulare, amiloidoza sinovială, afecţiunile cartilaginoase primitive sau secundare, artropatiile nervoase distale, sindromul algodistrofic, artropatiile endocrine (acromegalia) se diferenţiază de P. R. prin excludere.

Pentru formele monoarticulare de P. R., în care criteriul histologic este esenţial, diagnosticul diferenţial se face cu următoarele afecţiuni :

— *monoartritele poststreptococice* care reprezintă o situaţie frecventă de diagnostic diferenţial ; monoartritele survin de fiecare dată la un interval de timp mic, după exacerbarea unei infecţii de focar streptococice ; asanarea focarului determină vindecarea ;

— *artrita tuberculoasă,* care apare la bolnavi cu antecedente bacilare, afectează sever starea generală ; evidenţierea bacilului Koch în fluidul sinovial şi a granulomului tuberculos în ţesutul sinovial confirmă diagnosticul ;

— *artrita sifilitică* nu afectează starea generală, este puţin dureroasă, iar pozitivarea reacţiei Bordet-Wassermann rezolvă diferenţierea.

Poliartritele acute care pot crea dificultăţi în diagnosticul diferenţial la debutul poliartritei reumatoide sînt :

— *reumatismul articular acut* afectează subiecţi tineri, după un episod anginos, cu tabloul clinic al unei poliartrite acute migratorii, cu semne electrocardiografice şi cu „amprenta“ imunologică a contactului cu streptococul (creşterea titrului A.S.L.O.) ;

— *pseudopoliartrita rizomelică* se remarcă la vîrstnici, cu V.S.H. foarte accelerată, coafectînd artera temporală ;

— *sindromul Reiter,* diferenţiat uşor în formele tetrasimptomatice tipice, dar destul de greu în formele predominent articulare, în care artritele sînt la început saltante ;

— *sindromul Behçet* cuprinde poliartrite subacute recidivante pe fondul febrei, aftozei și manifestărilor tromboflebitei pulmonare ;

— *eritemul polimorf* asociază leziunilor cutanate artrite subacute pasagere ;

— artritele de la *debutul afecțiunilor virale* : hepatita epidemică, parotidita epidemică și rubeola, prezentînd caracter fugace ;

— *reumatismul palindromic* reprezintă în majoritatea cazurilor un model de debut anafilactic al poliartritei reumatoide ;

— *hidartroza intermitentă* poate fi încadrată în formele monoarticulare (de obicei gonartrita) ale reumatismului palindromic ; periodicitatea strictă a puseelor este caracteristică ;

— *artritele paraneoplazice*, îndeosebi poliartrita paraneoplazică a carcinomului bronșic, pot precede sau însoți tumora ; caracterul clinic al acestora este rezistența terapeutică neobișnuită și dispariția suferinței articulare după îndepărtarea chirurgicală a tumorii ; la vîrstnic, apariția relativ bruscă a unei poliartrite obligă la investigații pulmonare atente ;

— artritele din *hemopatii maligne și boala Hodgkin* pot fi relativ ușor diferențiate de poliartrita reumatoidă prin aspectul tipic al examenelor de sînge și măduvă osoasă ;

— *osteoartropatia hipertrofică pneumică* apare ca sindrom paraneoplazic la tumorile pulmonare și prezintă deformare în „bețe de toboșar“ ale falangelor terminale, periostoză și „pneumatoză“ radiologică, răspuns pozitiv fals la corticosteroizi și dependență clinică de tumoră.

Afecțiunile cu modificări periarticulare care pot crea confuzii diagnostice sînt :

— *algodistrofia reflexă* care apare unilateral, posttraumatic sau în contextul discopatiei cervicale, cuprinzînd semnele iritației simpatice : tumefiere rece, transpirații, eritem ;

— *traumatismul articular*, ce se elimină anamnestic ;

— *sindromul tunelului carpian* de origine neureumatoidă ;

— alergia mîinilor la *înțepături de insecte* (care se elimină anamnestic).

O problemă aparte de diagnostic diferențial o ridică relativ frecventele forme de reumatism subacut. La femei majoritatea oligoartritelor trenante evoluează lent spre poliartrită reumatoidă pentru diagnosticul precoce de mare utilitate fiind examenul histologic al sinovialei.

Din enumerarea multiplelor eventualități clinice în care se impune diagnosticul diferențial cu poliartrita reumatoidă se desprinde necesitatea examinării complete a bolnavului și observarea îndelungată a artritelor aparent izolate.

FORME CLINICE. EVOLUȚIE. PROGNOSTIC

Experiența clinică a determinat izolarea următoarelor forme clinice :

— poliartrita reumatoidă infantilă ;

— poliartrita reumatoidă seronegativă a bărbatului (formă de boală lent evolutivă, cu afectări viscerale minime) ;
— monoartrita reumatoidă ;
— poliartrita reumatoidă cu afectări viscerale și sistemice :
— sindromul Felty ;
— boala Still-Chauffard ;
— sindromul Sjögren ;
— poliartrita reumatoidă agresivă (cu dezordini imunologice importante) ;
— poliartrita reumatoidă cu vasculită reumatoidă necrozantă ;
— poliartrita reumatoidă intricată cu colagenoze (L.E.S., sclerodermie și poliarterite necrozante).

Poliartrita reumatoidă evoluează timp îndelungat prin pusee inflamatorii imprevizibile, survenind pe fondul unei inflamații articulare cronice. După 10-15 ani de evoluție apar de obicei deformările articulare din stadiul III, iar după 20-25 ani survine stadiul terminal IV cu cașexie, complicații viscerale și infecțioase.

Tratamentul complex poate opri boala în evoluție, deseori pentru 5-10 ani, dar potențialul de recădere este permanent amenințător.

În formele surprinse la debut și corect tratate putem vorbi de vindecarea bolii, pacientul urmînd să fie supravegheat periodic pentru evitarea recăderilor neglijate. Există un procent de 10% cazuri de poliartrită reumatoidă care evoluează de la început agresiv, obligînd la tratamente de excepție.

Prognosticul vital este dictat de momentul instalării stadiului IV terminal, de evitarea complicațiilor secundare terminale, de complicațiile yatrogene și de afectarea unor organe vitale (în special prin arteritele necrozante).

În general boala nu pune în pericol iminent viața bolnavilor, decesul producîndu-se tardiv, după 20-25 ani de evoluție și aceasta numai la jumătate din pacienți.

Prognosticul funcțional motor este însă sever. Începînd cu stadiul II al poliartritei reumatoide pacientul întîmpină dificultăți la mobilizările profesionale sau habituale, anchilozele creînd în stadiile III și IV infirmități invalidante.

Chirurgia reparatorie, îndeosebi artroplastiile totale și terapia complexă de recuperare motorie au creat o situație nouă, optimistă pentru prognosticul funcțional al stadiilor tardive ale poliartritei reumatoide.

TRATAMENT

Terapia generală a poliartritei reumatoide este predominent patogenică și simptomatică. Tratamentul etiologic, în lipsa determinării cauzei, rămîne încă o speranță. Obiectivele tratamentului sînt : reducerea du-

Scanned with OKEN Scanner

rerii, prevenirea deformărilor articulare, menținerea unei funcții articulare satisfăcătoare și a unei stări generale bune, prevenirea și rezolvarea complicațiilor viscerale.

Pentru îndeplinirea acestor obiective practicianul contemporan are la dispoziție un număr destul de mare de mijloace terapeutice. Din păcate nu a pătruns încă la toți practicienii spiritul tratamentului stadializat, individualizat, încercîndu-se deseori, la întîmplare, procedee terapeutice ineficace în anumite forme și stadii clinice sau asociații antagoniste.

Instituirea tratamentului și, în primul rînd, a procedurilor agresive impune efortul pentru stabilirea unui diagnostic precoce, de certitudine.

Tratamentul poliartritei reumatoide trebuie să țină seama de următorii factori : 1) stadiul clinico-radiologic al bolii, 2) gradul ei de agresivitate, 3) vîrsta, sexul și disciplina socio-terapeutică a pacientului, 4) asocierile morbide și 5) rezultatele obținute cu tratamentele anterioare.

Ținînd cont de evolutivitatea particulară a bolii — prin pusee de acutizare greu previzibile și prin acalmii surprinzătoare — este greu de apreciat în practica clinică eficacitatea autentică, aparentă sau conjuncturală a oricăror noi proceduri terapeutice. Cert este că după o lungă suferință bolnavul reumatic devine un mare dependent psihic. Așadar, gesturile terapeutice spectaculoase (sinoviorteze, operații, fizio- și balneoterapie), medicamentele noi, de excepție, pot avea o eficacitate sporită prin efectul psihoterapic. De aceea a apărut necesitatea descoperirii unor mijloace cu ajutorul cărora să poată fi apreciat obiectiv gradul de inflamație și efectul terapeutic. Dintre acestea, de utilitate clinică sînt : termografia cutanată și articulară, scintigrama articulată cu Technetium ^{99} și Xenon ^{133}.

Urmărirea aspectului citologic și enzimatic al lichidului sinovial este valoroasă, dar după puncții articulare repetate devine greu suportabilă și la aceasta se adaugă riscul suprainfectării articulare.

În tratamentul general al poliartritei reumatoide practicianul trebuie să poată aprecia în primul rînd evolutivitatea și agresivitatea bolii.

Se consideră agresivă poliartrita reumatoidă care :

— cuprinde în scurtă vreme (1 an) multe articulații (alături de cele ale mîinilor și plantelor, articulații mari) ;

— prezintă dureri violente, lancinante în repausul nocturn ;

— acuză redoare matinală de peste 30 minute ;

— are pusee de acutizare frecvente (mai mult de două pe an) și prelungite (peste două săptămîni) ;

— se caracterizează prin panus excesiv sau hidartrite accentuate ;

— este seropozitivă ;

— se asociază rapid cu adenopatii, noduli subcutanați, splenomegalie, pleurezie, pericardită, angeite necrozante ș.a. ;

— are viteza de sedimentare a hematiilor peste 60 mm la prima oră și alte teste de inflamație intens afectate ;

— prezintă anemie ;

— cuprinde biologic dezordini imunologice importante, îndeosebi crioglobulinemie, anticorpi antinucleari, celule lupice, ş.a. ;

— se însoţeşte de alterări radiologice rapid şi progresiv instalate.

În expunerea conduitei terapice în P.R. vom urmări în paralel modalităţile terapeutice indicate în formele obişnuite, puţin severe şi terapia complexă a formelor agresive de boală. Tratamentul P.R. trebuie să fie precoce, complex, continuu şi individualizat.

TERAPIA IGIENO-DIETETICĂ

La debutul bolii şi în puseele evolutive repausul la pat este imperios necesar. Articulaţiile inflamate pot fi imobilizate pe durata puseului acut (3-5 zile) în mici atele special confecţionate, pentru a facilita eficacitatea medicaţiei antiinflamatoare şi a evita în timp deformările şi devierile articulare. Atela va fixa articulaţia într-o poziţie cît mai funcţională, de obicei în uşoară flexie. În lipsa durerii sau cînd durerea este suportabilă imobilizarea este însă dăunătoare, favorizînd atrofiile musculare periarticulare.

Pacientul va evita expunerile intempestive la frig şi îndeosebi la frigul umed, călătoriile în perioada de mare instabilitate meteorologică, traumatismele articulare.

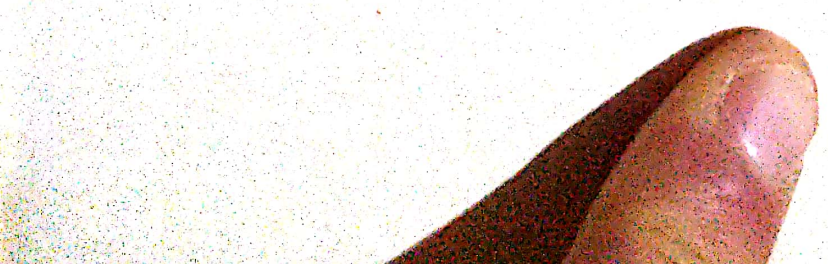
Dieta trebuie să asigure protecţia digestivă a pacienţilor care utilizează timp îndelungat droguri iritante gastrice prin evitarea prăjelilor şi condimentărilor excesive. Alimentaţia va asigura nevoile energetice ale organismului, evitîndu-se îngrăşarea hipercalorică. Regimul alimentar trebuie adaptat în raport cu puseul evolutiv febril.

Alimentaţia de fond este necesar să fie moderat hipoglucidică, hiperproteică, bogată în vitamine şi săruri minerale, săracă în sodiu. Regimul intens hiposodat se impune în cursul corticoterapiei şi la introducerea fenilbutazonei.

TRATAMENTUL POLIARTRITEI REUMATOIDE LA DEBUT

În orice poliartrită care debutează cu caractere clinice ce sugerează poliartrita reumatoidă şi se pot pune în evidenţă elemente „reumatoide" de laborator tratamentul trebuie să înceapă cu administrarea unui antiinflamator nesteroid. Toţi autorii apreciază că *aspirina* este drogul de elecţie la debut. Ea se administrează în doze zilnice medii de 3-4 grame, fracţionate în 2-3 prize, postprandial. Toleranţa personală la aspirină este variabilă, ameliorarea sa fiind mai mult o chestiune de perspectivă şi abilitate medico-farmaceutică.

Concomitent cu administrarea acestui drog se trece la căutarea şi eradicarea focarelor infecţioase din organism. Se vor corecta tulburările



Scanned with OKEN Scanner

endocrine și se vor ameliora — pe cît posibil — condițiile de viață și muncă ale pacientului. Ținînd cont de profilul psihologic particular al pacienților cu poliartrită reumatoidă se face psihoterapie. După 10-14 zile de tratament cu aspirină se pot întîlni următoarele trei situații :

— răspuns clinic favorabil ;
— intoleranță digestivă ;
— lipsă de răspuns terapeutic, toleranță bună.

În prima situație se va trece la administrarea îndelungată a aspirinei, la mobilizarea matinală, în doză de 1 g pe priză, timp de 4-6 luni.

În a doua situație, aspirina se înlocuiește cu un alt antiinflamator nesteroid. Se încearcă în ordine : indometacina (oral+supozitoare), fenilbutazona (supozitoare), derivații fenilantranilici, diclofenacul, clofezona.

În a treia situație nu se renunță la aspirină. Se adaugă însă antipaludicele de sinteză. Hidroxiclorochina, mai bine tolerată digestiv, se administrează la doze inițiale de 800-1 200 mg zilnic, timp de 10 zile, după care se scade la doze de întreținere de 400 mg (2 comprimate). Pentru a putea aprecia eficacitatea curei se menține asocierea aspirină (3 g/zi)-antipaludice, timp de minimum 2 luni. Se iau măsuri de protecție digestivă și de supraveghere oftalmologică.

În formele moderate de boală, cuplurile aspirină-antipaludice sau indometacin-antipaludice pot opri evoluția P.R. la debut.

TRATAMENTUL POLIARTRITEI REUMATOIDE ÎN STADIUL II

Apariția semnelor radiologice de afectare a liniei interarticulare și a capetelor diartrodiale semnează practic trecerea bolii în stadiul II Steinbrocker [280]. În acest moment, ca și în cazul eșecului antipaludicelor, se indică crizoterapia. Asociația aspirină-aur este eficace la 60% din pacienții cu evoluție moderată. Dacă crizoterapia este eficace (fapt apreciabil numai după administrarea a 1 gram aur) și tolerată hematologic, renal și hepatic se administrează indefinit, după 2 cure a 1 gram pe an, cîte 5 ctg. aur, lunar, intramuscular.

Cazurile rezistente la etapa antiinflamatoare nesteroide-antipaludice-aur pot lua de aici mai departe următoarele căi :

— evoluție lentă, oligoarticulară ;
— evoluție moderată, poliarticulară ;
— evoluție severă.

În formele oligoarticulare, pe lîngă medicația de fond (aspirină sau indometacină, antipaludice, aur) se vor practica procedee locale, cu mare eficacitate, ducînd la stabilizarea bolii. Este momentul ideal al sinoviortezelor chimice sau β-radiante. În formele cu panus excesiv, în centrele ortopedice bine utilate se practică în acest stadiu sinovectomii chirurgicale cu rezultate foarte bune.

Scanned with OKEN Scanner

Pe articulaţiile mici se poate utiliza röntgenterapia antiinflamatoare. Rezultatele sale sînt însă inconstante, procedeul prezentînd şi inconvenientul accentuării osteoporozei.

În formele oligoarticulare, în puseele evolutive, unii autori recomandă administrarea periodică, intraarticulară, a corticoizilor-depot.

În fazele de acalmie se vor face exerciţii de gimnastică pentru evitarea atrofiei musculare periarticulare, fizioterapie, crenoterapie, balneoterapie.

În general asocierea antiinflamatoare nesteroide+aur (sau antipaludice)+sinoviorteze (sau sinovectomii) permite oprirea evoluţiei poliartritei reumatoide oligoarticulare în acest stadiu, situaţie echivalentă practic cu vindecarea.

Formele care evoluează moderat, dar poliarticular, beneficiază de asemenea de sinoviorteze, practicate concomitent sau succesiv la mai multe articulaţii. Totodată, aici este mult mai indicată, în cursul puseelor evolutive, folosirea corticoizilor-depot intraarticular.

Există şi cazuri în care intensitatea puseului inflamator nu poate fi controlată cu aceste procedee. Abia atunci se apelează la corticoterapia pe cale generală. Administrarea corticoizilor se va face după următoarele principii :

— respectarea contraindicaţiilor ;

— administrarea de doze iniţiale moderate (pînă la 40 mg prednison pe zi sau de doze echivalente) ;

— folosirea unor cure de scurtă durată (3 - 4 săptămîni) ;

— urmărirea permanentă a sevrajului cortizonic, pentru a se evita corticodependenţa.

Efectele corticoterapiei sînt spectaculoase, iar pacienţii se despart cu greu de medicamentul „miraculos“. De aceea ei trebuie lămuriţi asupra riscurilor corticodependenţei şi trebuie să colaboreze conştient cu medicul la actul sevrajului. De regulă, acesta se poate realiza prin asociere de antiinflamatoare nesteroide, antalgice diverse (brufenul este cu desăvîrşire indicat aici), sinoviorteze, röentgenterapie.

Din păcate, într-un număr important de cazuri nu este posibilă renunţarea la corticoterapie datorită reapariţiei puseului inflamator odată cu reducerea dozelor de corticoizi („rebound“ cortizonic). Apare astfel corticodependenţa. Dacă nu se poate altfel, corticoterapia de întreţinere se va face la doze cît mai mici (10-15 mg prednison/zi) administrate matinal, la 2 zile, corectînd efectele secundare nedorite. Sînt din ce în ce mai frecvente opiniile privind superioritatea corticotrofinterapiei de întreţinere. Şi în această situaţie trebuie să avem permanent în vedere sevrajul cortizonic, care poate fi uneori realizat datorită evoluţiei naturale a bolii sau prin asocierea aurului, sinoviortezelor, sinovectomiilor sau administrărilor intraarticulare de corticoizi-depot, aur, antipaludice, cloramfenicol.

Eradicarea focarelor infecţioase şi tratarea energică a infecţiilor intercurente rămîne în continuare un deziderat terapeutic important, cu atît mai valoros la corticodependenţi.

Scanned with OKEN Scanner

În ultimii ani, s-a cristalizat conceptul tratamentului acestor forme poliarticulare rezistente cu D-penicilamină la doze moderate 500-750 mg/zi, administrate vreme îndelungată. Huskinson îl discută ca alternativă la crizoterapie, iar alți autori îl apreciază ca primul medicament în terapia de fond a P.R.

Formele cu evoluție severă, corespunzînd criteriilor notate mai sus, care necesită doze mari de corticoizi la întreținere sau care pun în pericol viața bolnavului prin afectările viscerale pe care le provoacă, constituie cazurile la care se încearcă terapia cu scop imunodepresor. Întîi se procedează la excluderea de la imunodepresie a cazurilor cu contraindicații ferme (femei însărcinate sau cu intenții de procreere, purtători ai unor infecții cronice).

După experiența școlii franceze clorambucilul este un drog imunodepresor mai maleabil. Dacă după 8—10 săptămîni de tratament (ajungînd la doze de întreținere de 2-4 mg/zi) nu se obțin rezultate clinice notabile se trece la ciclofosfamidă sau azathioprină. Menționăm însă că azathioprina poate fi considerată de la început ineficace în formele de P.R. severe cu titrul mare al anticorpilor antinucleari. În această situație se va folosi ciclofosfamida (doza inițială 200 mg/zi, doza de întreținere 50 mg/zi). Tratamentul va fi supravegheat cu multă atenție, iar efectele favorabile sînt de așteptat după minimum 60 de zile. Dacă rezultatele clinice sînt bune se poate renunța la ciclofosfamidă sau azathioprină. Unii autori (Fosdick) au administrat ciclofosfamidă la doze mici ani în șir (pînă la 8 ani) cu rezultate bune și toleranță satisfăcătoare.

În formele severe cu angeite necrozante, în special în cele cu predominență pulmonară, se va folosi de la început D-penicilamina (500 mg/zi la inducție, creștere pînă la 750-1 000 mg/zi și scădere treptată, în raport cu efectul clinic). De Sezé utilizează asocierea D-penicilamină-clorambucil, contraindicînd aici corticoterapia.

Rezultatele favorabile la D-penicilamină sînt impresionante (80%). Tratamentul cu acest drog necesită însă supraveghere hematologică și digestivă, precum și terapie de corecție.

Rezultă deci că imunodepresia este indicată numai după ce bilanțul terapeuticii complexe amintite arată ineficacitate.

Tratamentul imunodepresor cere un efort mare de supraveghere medicală și este bine să fie inițiat și urmărit în perioadele de inducție, în condiții de spitalizare.

TRATAMENTUL POLIARTRITEI REUMATOIDE ÎN STADIUL III

În stadiul distrucțiilor radiologice evidente, al deformărilor, devierilor și luxărilor articulare, al atrofiilor musculare și al tensinovitelor, tratamentul este în primul rînd antalgic (aspirină, Brufen, indometacină, fenilantranilați, diclofenac).

Scanned with OKEN Scanner

Aurul şi antipaludicele sînt ineficiente în acest stadiu.

Corticoterapia este posibil să fie utilizată în puseele inflamatorii severe sau este impus menţinută prin corticodependenţă.

Sinoviortezele pot avea efect local favorabil în articulaţiile recent afectate, fără leziuni radiologice avansate. Astfel, articulaţii cu rol mecanic important (mers, hrănire) vor fi protejate de noi pusee inflamatorii.

Datorită ineficienţei imunodepresia este pincipial contraindicată. În cazurile cu visceralizări periculoase, precum şi atunci cînd urmărim reducerea dozelor corticoterapiei de întreţinere se poate încerca totuşi imunodepresia şi în acest stadiu.

Sinevectomiile chirurgicale sînt inoperante.

Devin utile însă intervenţiile chirurgical-ortopedice de corectare a diformităţilor articulare, de prevenire a anchilozelor, de îmbunătăţire a mobilităţii prin capsulo-tendotomii.

Instalarea anchilozării articulaţiilor mari importante (şold, genunchi, cot, umăr) impune artroplastia totală, cu rezultate mecanice excelente.

În fazele de acalmie sînt foarte indicate exerciţiile de gimnastică medicală, fizio- şi crenoterapia cu rol trofic general, precum şi corectarea anemiei (sînge, B_{12}), osteoporozei (anabolizante, calciu) şi miopatiei reumatoide sau yatrogene (vitamine, corectare ionică, îndeosebi potasică).

TRATAMENTUL POLIARTRITEI REUMATOIDE ÎN STADIUL IV

În acest stadiu terminal se folosesc în primul rînd antalgice, mergînd pînă la pentazocină. Se corectează starea generală cu perfuzii de sînge, anabolizante, calciterapie.

Pentru ameliorarea mecanică se practică artroplastii prin proteze totale.

Se tratează complicaţiile infecţioase, insuficienţa renală amiloidozică, insuficienţa cardiacă.

Tratamentul actual trebuie (şi poate) să prevină apariţia stadiului IV. Pentru a realiza acest obiectiv esenţial este necesar să se acorde o mare importanţă tratamentului energic şi eficace al puseului evolutiv. Acesta cuprinde în esenţă repaus la pat, fixarea articulaţiei în poziţie antalgică funcţională, antiinflamatoare în raport cu stadiul clinico-radiologic şi cu forma evolutivă a bolii, tratarea infecţiilor ce preced sau însoţesc puseul, sinoviorteze chimice sau β-radiante, sinovectomii în stadiul II, imunodepresie

Prezentăm mai jos o schemă a indicaţiilor şi eficacităţii principalelor mijloace terapeutice utilizate în raport cu stadializarea P.R.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 9

INDICAȚIILE TRATAMENTULUI STADIALIZAT AL P.R.

P.R. / Medicația	St. I	St. II		St. III	St. IV
		f. moderate	f. agresive		
Aspirină	+++	+++	++	++	+
Indometacină	+++	+++	+++	++	+
Brufen	−	+	−	+	++
Antipaludice de sinteză	+++	+++	−	−	−
Aur	+	+++	++	−	−
D-Penicilamină	−	−	+++	++	−
Corticoizi local	±	++	++	++	±
Corticoizi general	−	−	++	++	±
Sinoviorteze	+	++	++	+	−
Sinovectomii	−	++	++	−	−
Imunodepresoare	−	−	+++	++	−
Chirurgie reparatorie	−	−	−	+	++
Artroplastii	−	−	−	+	++
Terapie generală de corecție	−	−	−	+	+++

Legendă: ± indicații controversate în bibliografie:
+++ indicații majore
− lipsa de indicații, contraindicații

Recuperarea motorie a bolnavului cu P.R. se face prin gimnastică medicală, cure balneare în fazele de acalmie (V.S.H. sub 40 la prima oră), chirurgie de corecție, precum și prin așa-numita terapie ocupațională (adaptarea profesiei și preocupărilor active utile la gradul de mobilitate articulară).

SPONDILARTRITA ANCHILOPOIETICĂ

Spondilartrita anchilopoietică (S.A.) este o boală reumatică inflamatorie cronică care interesează articulațiile sacroiliace, interapofizare vertebrale și ale centurilor, afectînd cu predilecție bărbatul tînăr.

Dintre numeroșii termeni folosiți pentru definirea S.A. (spondilita reumatoidă, boala Pierre Marie-Strümpell, boala Bechterew, pelvispondilita osifiantă, spondilita rizomelică ș.a.) îl preferăm pe cel notat, deoarece atrage atenția asupra frecventelor afectări articulare „periferice" și a evoluției tardive spre anchiloză.

EPIDEMIOLOGIE

Spondilartrita anchilopoietică afectează între 0,1 și 0,4% din bărbații tineri. Predominența sexului masculin este evidentă (8-9 : 1). Vîrsta medie a 100 pacienți internați într-un serviciu de boli interne între 1965 și 1975 a fost de 28 de ani. Țările nordice și cele din climatul temperat cunosc cea mai mare frecvență a bolii.

ETIOLOGIE

Cauza acestei boli este încă necunoscută. S-au evidențiat ca factori favorizanți : ereditatea (familii cu frecvență mare a bolii), expunerile prelungite la frig umed, detenția îndelungată, infecțiile veneriene specifice sau nespecifice numeroase, traumele repetate sacro-lombare (factor profesional).

Aspectul clinico-evolutiv al bolii sugerează posibilitatea originii ei infecțioase. De asemenea, apariția leziunilor sacro-iliace și vertebrale în cursul unor boli cu etiologie presupus infecțioasă și disimună (psoriazis, sindromul Reiter, rectocolita ulcero-hemoragică, ileita regională Crohn, boala Wipple, sindromul Behçet) ridică pentru unii autori problema : spondilartrita anchilopoietică boală sau sindrom ?

Descoperirea incidenței evident crescute (Schlosstein, Brewerton, Amor, Seignalet) a antigenului W_{27} (B_{27}) în sistemul H.L.A. a marcat elementul genetic care permite astăzi ameliorarea diagnosticului. Consemnăm ipoteza toleranței imunologice pentru bedsonii sau micoplasme la pacienții cu spondilartrită anchilopoietică datorită prezenței antigenului membranal W_{27}, care blochează receptorul macrofagului responsabil de recunoașterea și contactul cu antigenul infecțios (Seignalet). Recent, Olinici și T. Bolоșiu au găsit importante anomalii cromozomiale limfocitare la membrii unei familii cu incidență crescută a bolii.

Argumente imunologice indirecte (transformarea limfoblastică, testul inhibării migrării macrofagelor) consemnează hiperreactivitatea celulară la antigeni micoplasmatici. Totodată la pacienții cu spondilartrită anchilopoietică s-a remarcat o frecvență mai mare a uretritelor, prostatitelor și veziculitelor „nespecifice", afecțiuni interesînd organe din vecinătatea articulațiilor sacro-iliace.

În deceniul 1950-1960 s-au făcut studii asupra comportării particulare a fibroblaștilor și condroblaștilor pacienților cu spondilartrită anchilopoietică, notîndu-se tendința la sincondroză (van Swaay), inflamație torpidă fibrocitară (Wettstein, Wurm) și inflamație limfocitar fibroblastică continuă (Romanus, Forestier, Cruick-Shank).

Scanned with OKEN Scanner

În concluzie spondilartrita anchilopoietică apare fie ca o boală infecțioasă (micoplasmatică) cu componentă infecțios-imunopatologică, fie ca o afecțiune genetică, în care inflamația declanșată pe diverse căi urmează un drum comun dictat de reactivitatea particulară a celulelor conjunctive diferențiate (condroblast, fibroblast).

PATOGENIE

Nu există un model experimental mulțumitor. La unele animale (cîine, cal) apar spontan leziuni asemănătoare vertebrale, dar au caracter degenerativ, de vîrstă înaintată.

Culturile fibroblastice și cartilaginoase „in vitro" au indicat, la pacienții cu S.A. o diviziune mai rapidă cu neoformare cartilaginoasă și osoasă (Holtzen, Kuroda, Stokdale ș.a.). În acest proces, autorii au atras atenția asupra rolului limfocitelor aflate în infiltratele sinoviale, subliniind contribuția participării procesului imun.

Inflamația din spondilartrita anchilopoietică începe foarte probabil în sinovială, dar se însoțește concomitent cu modificări vasoactive în osul articular și în cartilajul artrodial, astfel încît sincondroza și sinostoza apar ca o consecință a două procese patogene convergente (spre deosebire de P.R. unde „atacul" enzimatic sinovial se desfășoară într-o singură direcție, spre os și structurile periarticulare).

Din punctul de vedere patogenic se disting totuși două tipuri reactive (Benke) :

— tipul vertebral clasic, cu inflamație torpidă, de intensitate redusă și cu neoformație cartilaginoasă-osoasă imediată ;

— tipul poliartritic (periferic) cu predominența inflamației sinoviale de tip enzimatic, agresiv, distrugînd structurile articulare.

În clinică întîlnim însă situații în care, după o etapă cu artropatii periferice inflamatorii fluxionare urmează inflamația torpidă vertebral-rizomelică.

Ar fi deci de luat în discuție și un tip mixt.

Deosebirile citate pot fi explicate prin elementele de reactivitate particulară, de dinamică a componentei conjunctive celulare.

MORFOPATOLOGIE

Mai frecvent și mai intens afectate sînt articulațiile sacro-iliace, interapofizare vertebrale, costo-vertebrale și cele mari ale centurilor.

Procesul interesează inițial sinoviala.

Scanned with OKEN Scanner

Sinovita din spondilartrita anchilopoietică prezintă următoarele particularităţi (Mitrovič) :

1. transformarea endotelioformă a stratului sinovioblastic :
2. reducerea sau absenţa vilozităţilor sinoviale ;
3. hipervascularizaţia sinovială cu fibroza şi hialinizarea pereţilor vasculari ;
4. infiltratele limfocitare perivasculare.

Concomitent se remarcă leziuni în capetele osoase diastrodiale şi în structurile capsulo-ligamentare periarticulare : infiltrate limfo-histiocitare ; proliferări conjunctive, vase de neoformaţie în capsulă ; proliferare a vaselor sanguine osoase subcondrale şi pătrunderea lor în masa cartilaginoasă.

Cu timpul se constată fibroză cu depuneri calcare capsuloligamentare, sincondroză şi sinostoză a capetelor osoase cu reducerea pînă la absenţă a sinovialei.

Sindesmofitul apare în urma unei reacţii neoformatoare de os, ca rezultat al inflamării inelului fibros discal, interesînd lamela externă a sa şi ţesutul conjunctiv adiacent paravertebral. Insuficienţa aortică nu survine ca o consecinţă a distrucţiei valvulare. Weed a descoperit mici focare de necroză a mediei rădăcinii aortei, determinînd dilatarea sa, urmată de incompetenţa sigmoidiană. Necropsia a găsit la 6% din pacienţii cu spondilartrită anchilopoietică leziuni renale de amiloidoză.

SIMPTOMATOLOGIE

Deoarece depistarea precoce a spondilartritei anchilopoietice permite stabilizarea sa terapeutică ne vom opri mai atent asupra fazei *debutului bolii.*

Analizînd modalităţile de debut ale spondilartritei anchilopoietice la 100 pacienţi internaţi consecutiv în serviciul I boli interne din Spitalul militar central Bucureşti, am depistat următoarele patru forme clinice :

1. debut vertebral central : 45 cazuri ;
2. debut particular periferic : 52 cazuri ;
3. debut visceral (iridociclite) : 2 cazuri ;
4. debut prin afectarea stării generale : 1 caz.

1. *Caracteristicile debutului vertebral central.* Bolnavii din acest grup au solicitat medicul pentru următoarele simptoame :

— dureri trenante sacro-lombo-fesiere predominent nocturne sau după poziţii fixe îndelungate ale coloanei, care diminuă parţial după o mobilizare de 30 minute-3 ore ;

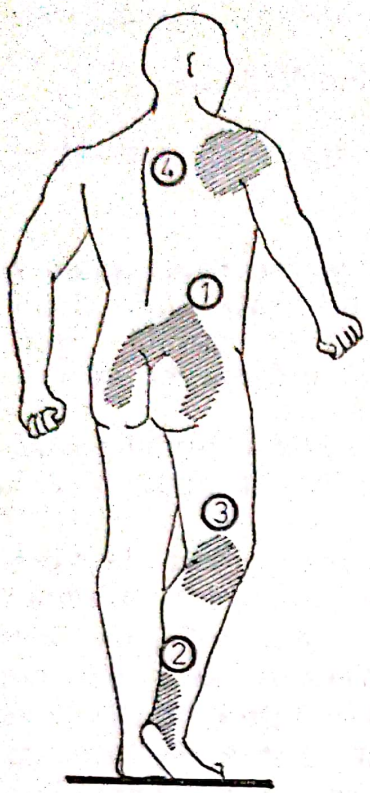


Fig. 13. Localizarea durerii la debutul spondilartritei anchilopoietice (în ordinea frecvenței).

— sciatalgii înalte, atipice, alternante sau bilaterale, cu iradieri în coapse, nedepășind genunchiul (o parte din pacienți — 19 — au fost îngrijiți pentru discopatie lombară rezistentă la tratament sau recidivantă, intervale variabile de timp, 6 luni-3 ani) ;

— reducere dureroasă a flexibilității coloanei sesizată la încheierea pantofilor ;

— dureri toracice, intercostale, cu senzație de limitare dureroasă a inspirului profund, exacerbate de tuse sau strănut.

Examenul clinic obiectiv a decelat redoare a segmentului sacro-lombar, cu pozitivarea semnului Schoeber (la flexie anterioară maximă, o linie de 10 cm care urcă median de la procesul spinos L_5 în repaus trebuie să se alungească la normali cu 5 cm ; în fazele incipiente ale spondilartritei anchilopoietice alungirea nu depășește 3 cm).

Percuția articulațiilor sacro-iliace determină dureri, ca și compresia bazinului (cu ambele brațe) la nivelul aripilor iliace.

Probele de elongație sciatică sînt negative.

În această formă de debut testele biologice de inflamație (V.S.H., α_2-globulinemie, hiperinoză) sînt afectate în faza inițială, la primul examen, la aproximativ 2/3 din cazuri. În schimb radiografiile articulațiilor sacro-iliace (standard, mărite, în incidența oblică la 45°, tomografiile sacro-iliace) au indicat la toți pacienții leziuni bilaterale (92%) sau inițial unilaterale (8%). De asemenea am evidențiat la 12 cazuri sindesmofitul dorso-lombar (D_{12}-L_1).

Din punct de vedere radiologic artrita sacro-iliacă se caracterizează la debut prin : lărgirea spațiului articular ; festonarea, ștergerea conturului și erodarea interliniei articulare ; condensările osoase periarticulare (în bandă sau grămezi cu margini nedelimitate), osteoporoză, uneori geodică periarticular.

2. *Caracteristicile debutului articular periferic.* În lotul amintit, urmărind cu deosebită atenție diagnosticul precoce, am întîlnit această modalitate de debut la jumătate din pacienți. Rivelis și Rogoff, avînd aceeași preocupare, găsesc în S.U.A., la 75% din pacienți, debuturi extraspinale.

Forma numită și „scandinavă" a spondilartritei anchilopoietice poate debuta prin :

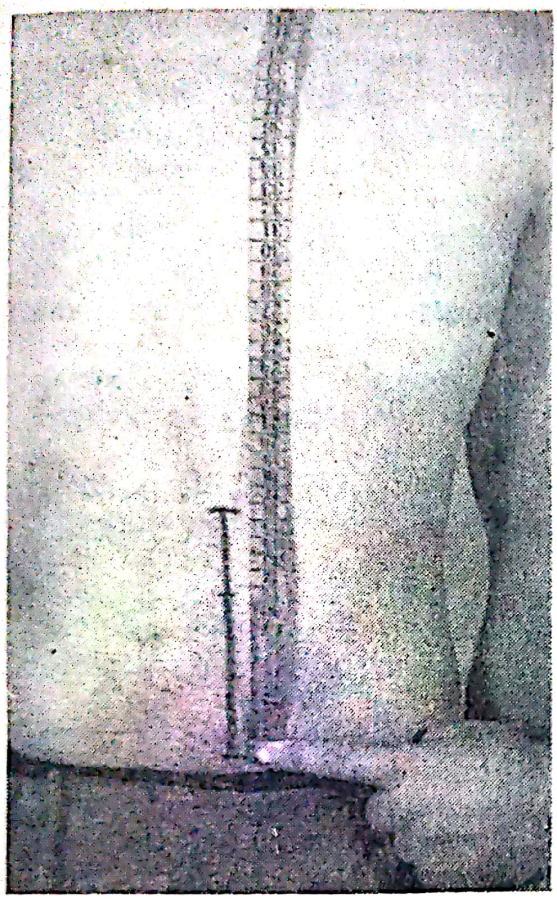


Fig. 14. N.N., 21 ani. Exemplificarea semnului Schoeber la individul normal. Poziția de repaus ortostatic.

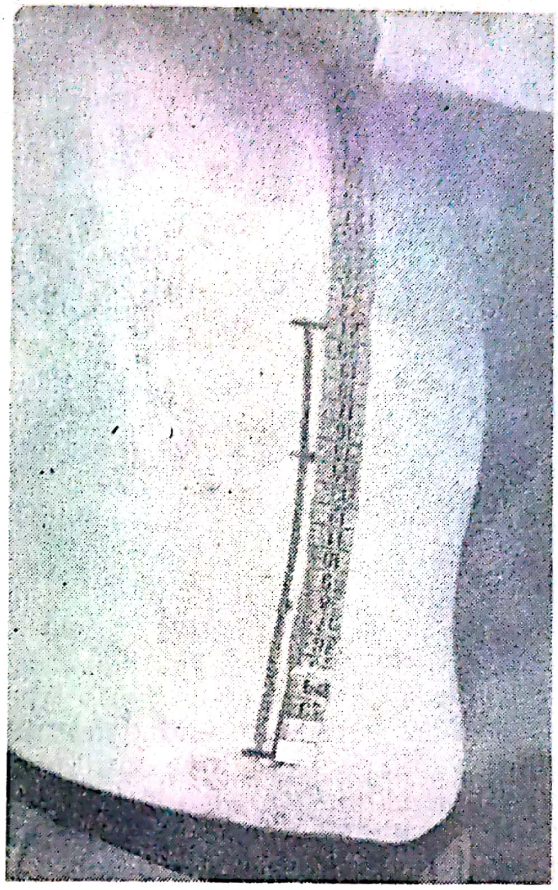


Fig. 15. N.N., 21 ani. Flexie maximă normală (linia de 10 cm se alungește la 14 cm și cea de 15 cm la 21 cm).

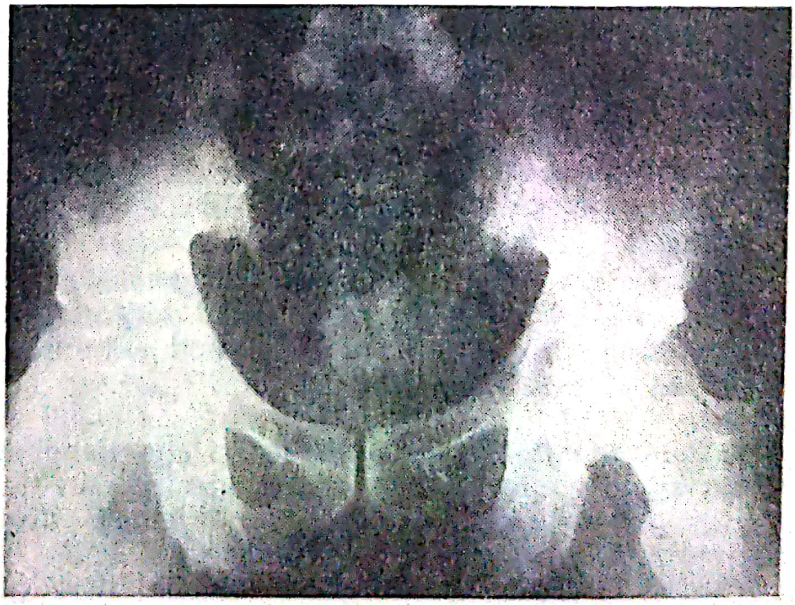


Fig. 16. D.I., 27 ani. Spondilartrita anchilopoietică cu artrită sacroiliacă bilaterală (se remarcă festonarea spațiului articular, pensarea sa și osteocondensarea periarticulară).

— poliartrita trenantă, rezistentă la cura penicilino-salicilică, dar răspunzînd favorabil la fenilbutazonă sau indometacină (poliartrita apare fără infecție streptococică premonitorie, nu are caracter saltant) ;
— gonartrita izolată (în lotul nostru am găsit-o la 21 pacienți) ;
— oligoartritele, de obicei la genunchi și glezne ;
— talalgiile trenante, rezistente la tratament.

Examenul obiectiv decelează artrite cu inflamație medie, și impotență funcțională destul de redusă. Probele biologice de inflamație sînt afectate la toate cazurile, dar nu la intensitatea celor din reumatismul articular acut.

A.S.L.O. este în limite normale, iar examenul lichidului sinovial indică : exces de fibrină, celularitate globală medie (5-8 000/mm^3), predominența mononuclearelor, foarte rare fagocite.

Biopsia sinovială (în gonartrita izolată) este greu de interpretat și, în general, mai puțin tipică decît modelul descris la capitolul morfopatologie.

Radiografiile articulare arată semne de artrită inflamatorie (lărgire a spațiului articular, osteoporoză a capetelor osoase diartrodiale).

C. G. Dimitriu și colab. acordă importanță pintenului calcanean descoperit la tinerii cu talalgii trenante.

Totuși, diagnosticul debutului periferic al S.A. nu a putut fi susținut ferm decît în momentul instalării leziunilor sacroiliace (pe radiografii sensibilizate), care, la majoritatea bolnavilor, s-au produs după 2-6 luni de la apariția artritei. La numai 4 cazuri sacroileita a apărut la 1 an de supraveghere activă.

Atragem în mod deosebit atenția asupra importanței criteriului evolutiv, a observării riguroase, periodice a tinerilor cu artropatii trenante.

3. *Caracteristicile debutului visceral.* Iridociclita cu caracter reumatismal precede sacro-ileita cu 2-4 ani, dar numeroși bolnavi sînt depistați în fazele tardive ale bolii. Se pare că formele ce debutează visceral (iridociclite) au o agresivitate clinică mai mare.

Insuficiența aortică nu a fost întîlnită ca visceropatie de debut. Ea apare după mulți ani de evoluție a spondilartritei anchilopoietice. De asemenea, pe parcursul evoluției bolii pot apare iridociclite recidivante.

4. *Debutul prin afectarea stării generale* (sindrom febril, curbatură, astenie, poliartralgii), durînd circa 3 săptămîni, a constituit o excepție în lotul menționat. După acest episod s-au instalat semnele clinico-radiologice de artrită sacro-iliacă.

Simptomatologia spondilartritei anchilopoietice constituite. Definitivarea anchilozelor vertebrale determină un tablou clinic caracteristic, în care durerile articulațiilor afectate dispar pe rînd, pentru ca să reapară în zonele de extindere a bolii. Mai întîi coloana lombară devine rigidă, cu ștergerea lordozei fiziologice și limitarea marcată

Scanned with OKEN Scanner

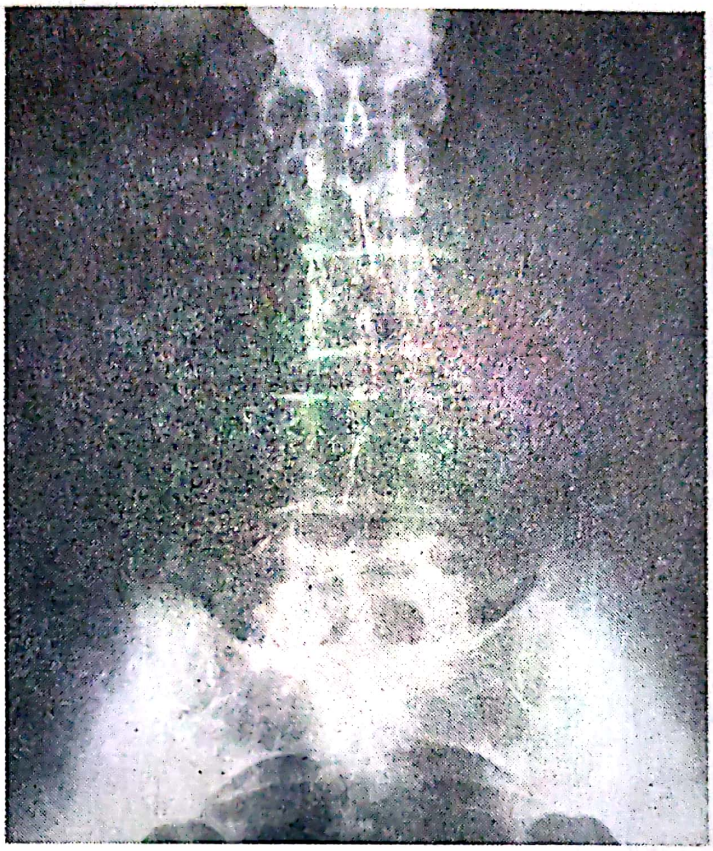


Fig. 17. C.N., 49 ani. Spondilartrită anchilopoietică avansată (de remarcat ștergerea aproape completă a articulațiilor sacroiliace, coloana „de bambus" osteoporotică, calcificarea ligamentelor longitudinale interspinos și interapofizar).

a flexiei anterioare sau laterale și a rotației. Prin extinderea leziunilor vertebrale coloana dorsală se anchilozează, de obicei în cifoză, cu reducerea marcată a excursiilor costale.

Coloana cervicală devine rigidă într-o poziție de flexie anterioară care trebuie combătută, deoarece împiedică după o vreme alimentarea. În această situație, semnul lui Forestier devine pozitiv (așezat cu spatele la un perete, bolnavul nu poate alipi occipitul de zid, distanța perete-occipit crescînd progresiv).

Cu timpul se produce afectarea rizomelică a articulațiilor centurilor (șolduri în forma Pierre-Marie — Strümpell, umeri în forma cifotică Bechterew). Acestea sînt imobilizate în poziții vicioase (flexii) care anulează funcțiile extremității respective.

Există forme clinice în care starea generală este afectată net (astenie, febră, pierdere ponderală, tahicardie). Respirația capătă caracter abdominal. La 1-4% din pacienți apare insuficiența aortică, cu dezvoltarea ulterioară a unei insuficiențe cardiace congestive care complică sever, prin hepatomegalie, ventilația. 10-20% din bolnavi fac iridociclite recidivante.

În cazurile severe se ajunge la forme invalidante (bolnavul ca o „scîndură", deformarea în Z a coloanei, anchiloza vicioasă a articulațiilor mari).

Fig. 18. C.T., 49 ani. Ileită condensantă (spațiul articular sacro-iliac nu este afectat).

Investigațiile biologice găsesc la aproape 90% din pacienți teste de inflamație pozitive (V.S.H. mărit moderat, anemie ușoară hopocromă), cu exacerbarea în puseele evolutive.

Probele ventilatorii evidențiază insuficiență respiratorie de tip restrictiv.

Radiografia prezintă acum leziuni tipice : artrita condensantă sacroiliacă cu ștergerea completă a spațiului articular ; osificarea ligamentului posterior vertebral interspinos, a articulațiilor interapofizare și dezvoltarea unor sindesmofiți laterali confluenți (realizînd cunoscutele imagini comparate cu „șinele de tramvai cu firul electric“ și „coloana de bambus“ ; numeroase calcifieri capsulare și periarticulare la articulațiile periferice.

Imaginile radiologice mai rar întîlnite sînt : ileita condensantă și distrucțiile vertebrale discale (spondilodiscita).

În Centrul Metodologic de Reumatologie, București, 4% din pacienții cu S.A. au fost femei (M. Dragomir).

Spondilartrita anchilopoietică prezintă la femei cîteva particularități. Astfel, ea debutează ceva mai devreme, predominent central pelvirahidian (66%), cu afectări radiologice precoce ale articulațiilor interapofizare vertebrale (radiografii oblice), exacerbată de sarcini, dar evoluînd în general mai puțin grav.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL POZITIV

Practic, indiferent de semnele clinice, de formele de debut sau evolutive, spondilartrita anchilopoietică nu poate fi ferm afirmată decît în prezența leziunilor sacro-iliace sau a sindesmofiților tipici ai joncțiunii vertebrale dorso-lombare. De aceea, încercările de a defini criterii diagnostice standard ale S.A. nu au fost unanim acceptate, fiind abandonate pe parcurs.

Redăm totuși mai jos două din aceste sisteme de criterii.

Criterii de diagnostic al S.A. propuse de simpozionul C.I. O.M.S., Roma, 1963

1. Durere lombară inferioară și redoare datînd de peste 3 luni, necalmată de repaus.
2. Durere și redoare în regiunea toracică.
3. Diminuarea mobilității coloanei lombare.
4. Micșorarea expansiunii toracice.
5. Irită în antecedente, în prezent sau sechelar.
6. Modificări radiologice ale articulației sacroiliace caracteristice spondilartritei anchilopoietice.

Pentru afirmarea diagnosticului de spondilartrită anchilopoietică sînt necesare 4 criterii clinice sau criteriul nr. 6 asociat cu oricare din cele 5 criterii clinice.

Această grupare de criterii are meritul de a atrage atenția asupra valorii radiografiei articulațiilor sacro-iliace, precum și asupra necesității ca leziunile sacro-iliace să fie de tip inflamator, bilaterale, corect interpretate.

Criteriile de diagnostic ale spondilartritei anchilopoietice propuse de simpozionul de reumatologie, New York, 1967

1. Prezența, în istoricul suferinței, a durerilor la nivelul coloanei dorso-lombare.
2. Limitarea mișcărilor coloanei lombare în trei planuri.
3. Limitarea expansiunii toracice sub 3 cm la nivelul spațiului IV intercostal.
4. Aspectul radiologic de sacroileită.

În clinică lucrurile nu stau însă așa de clar. Deseori sîntem confruntați cu forme de debut neobișnuite (visceral, cu afectarea stării generale) sau mai puțin însușite (periferic), care impun, ca deosebit de important, criteriul evolutiv. Urmărirea periodică prin radiografii sacro-iliace mărite, în incidența oblică la 45°, tomografii sacro-iliace, radiografii ale joncțiunii vertebrale dorso-lombare ușurează afirmarea cît mai precoce a diagnosticului definitiv de spondilartrită anchilopoietică.

Un ajutor important în diagnosticarea formelor periferice de spondilartrită anchilopoietică oferă : evidențierea antigenului H.L.A. : W_{27} (B_{27}), termografia pelvină dorsală și scintigrama articulației sacro-iliace cu Technetium [99].

DIFICULTĂȚILE DIAGNOSTICULUI PRECOCE AL SPONDILARTRITEI ANCHILOPOIETICE

Analizînd, în 1970, cauzele care au condus la întîrzierea diagnosticului pozitiv la 50 pacienți cu spondilartrită anchilopoietică am izolat, împreună cu E. Turcu și Al. Efanov următoarele dificultăți :

— debutul atipic (periferic articular, visceral, prin afectarea stării generale) ;

— întîrzierea instalării leziunilor sacro-iliace (în formele centrale foarte puțin, dar în formele articulare periferice între 2 luni și 2 ani) ;

— examinarea medicală incompletă (bolnavi cu tablou clinic complet, la care examenul clinic obiectiv făcut superficial nu a depistat semne elementare) ;

— lipsa de informare asupra posibilităților debuturilor atipice.

În aceste condiții, analizînd retroactiv, durata medie scursă de la semnele de debut pînă la afirmarea diagnosticului de S.A. a fost de 3 ani și 4 luni (cazuri îngrijite între 1965-1970).

Preocupați de ameliorarea diagnosticului precoce al S.A., același interval, la 50 cazuri îngrijite între 1970 și 1975, a fost de numai 10 luni ! [303].

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

În condițiile asocierii suferințelor clinice ale coloanei vertebrale (indiferent segmentul) cu modificările radiologice de sacroileită bilaterală, diagnosticul diferențial este aproape inutil. Se pretează la diagnostic diferențial fie suferințele clinice vertebrale fără sacro-ileită, fie sacro-ileitele de altă natură fără suferință vertebrală.

Afecțiunile vertebrale fără sacro-ileită sînt :

— *spondiloza (discartroza)* apare la vîrstnici, fără afectare biologică de tip inflamator, cu modificări radiologice caracteristice (osteofitul, puntea osteofitică asimetrică) ;

— *osteocondroza juvenilă Scheuermann* afectează coloana dorsală a adolescentului, determinînd cifoză dureroasă, iar radiografia de profil depistează nodulii Schmorl intraspongioși ;

— *sciatica vertebrală* este însoțită de semne neurologice (modificări de reflexe osteo-tendinoase și mobilitate) cu caracter fix ;

— *morbul Pott* se caracterizează prin dureri în punct fix, exacerbate de percuția procesului spinos, gibozitate angulară, febră, transpirații, astenie, modificări radiologice caracteristice ;

— *neoplasmele primitive și secundare* ale coloanei vertebrale (metastaze după neoplasme de prostată, sîn, tipoidă ș.a.) prezintă aspect radiologic tipic ;

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 19. P.R., 35 ani. Osteoartrită sacro-iliacă stîngă tuberculoasă.

— *spondilitele și spondilodiscitele infecțioase* (bruceloza, tuberculoza) apar în contextul bolii de bază.

Diagnosticul diferențial (mai mult radiologic) al artritei sacro-iliace cuprinde :

— *artroza* se evidențiază la pacienți cu deformări congenitale ori cîștigate ale bazinului, cu inegalități de membre sau posttraumatic ;

— *epifizita sacro-iliacă* a adolescenților este unilaterală, nu afectează probele biologice de inflamație ;

— *artrita sacro-iliacă tuberculoasă* apare unilateral, în contextul clinic al tuberculozei osoase, cu i.d.r. la tuberculină intenspozitivă.

EVOLUȚIE. PROGNOSTIC

Fără tratament corect și măsuri de prevenire a diformităților nefuncționale, în 10—20 ani spondilartrita anchilopoietică conduce la stadiul de anchiloză vertebrală și rizomelizare interesînd articulațiile umerilor sau șoldurilor. În continuare apare starea de hipotrofie musculară progresivă, caşexie, amiloidoză renală, complicații infecțioase. Complicația cea mai redutabilă este insuficiența cardiacă, rezultînd fie din valvulopatia aortică, fie prin cord pulmonar cronic, ca urmare a insuficienței respiratorii restrictive.

Chiar fără tratament adecvat, un sfert din pacienți pot avea o ocupație utilă. Sub tratament corect de întreținere și prin metode de

Fig. 20. S.G., 43 ani. Spondilartrită anchilopoietică avansată cu rizomelizare coxofemurală (avansată în stînga, medie în dreapta).

recuperare ortopedico-medicală peste 60% din pacienţi pot duce o viaţă activă.

Prognosticul vital este deci bun. Cel funcţional rămîne rezervat, fiind, în principal, rezultatul colaborării pacientului la măsurile medicale propuse.

TRATAMENT

Condiţie esenţială a tratamentului, diagnosticul precoce permite stabilizarea bolii la un procent important de pacienţi : peste 80% [302].

Obiectivele tratamentului în spondilartrita anchilopoietică sînt : stabilizarea bolii într-un stadiu cît mai precoce posibil ; prevenirea şi tratarea anchilozelor ; reducerea durerii şi inflamaţiei ; prevenirea complicaţiilor generale sau viscerale şi tratarea lor.

Pentru a realiza aceste obiective dispunem de : măsuri generale, balneo-fizioterapie, medicamente antiinflamator-antalgice, röentgenterapie şi radioterapie, procedee chirurgicale-ortopedice.

Măsurile generale constau în primul rînd în lămurirea pacientului asupra bolii sale, asupra necesităţii colaborării cu medicul curant, asupra evitării evenimentelor veneriene nedorite. Bolnavul trebuie să înţeleagă faptul că imobilitatea, care asigură o oarecare linişte clinică,

Scanned with OKEN Scanner

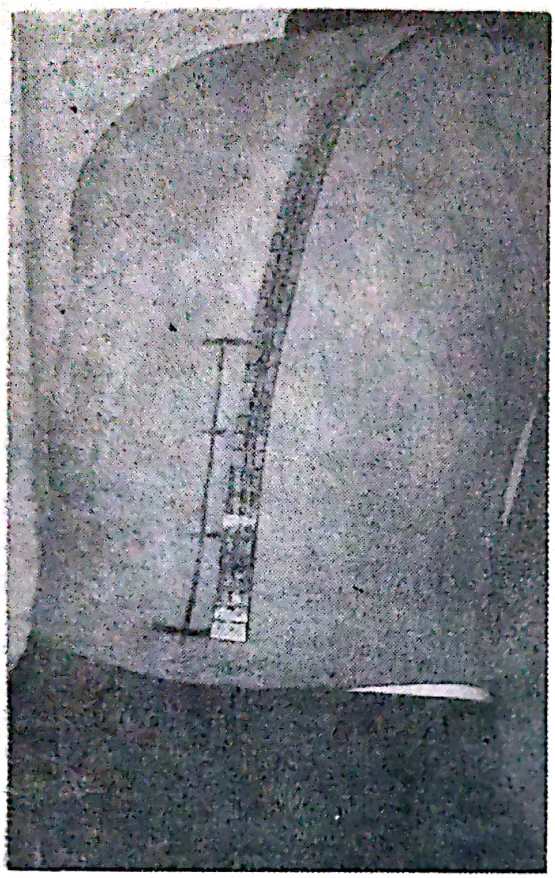


Fig. 21. C.Z., 27 ani. Spondilartrită anchilopoietică la debut (în a 10-a zi de tratament cu fenilbutazonă și röentgenterapie antiinflamatorie ; se remarcă alungirea liniei de 10 cm la 12 cm și a liniei de 15 cm la 17,5 cm).

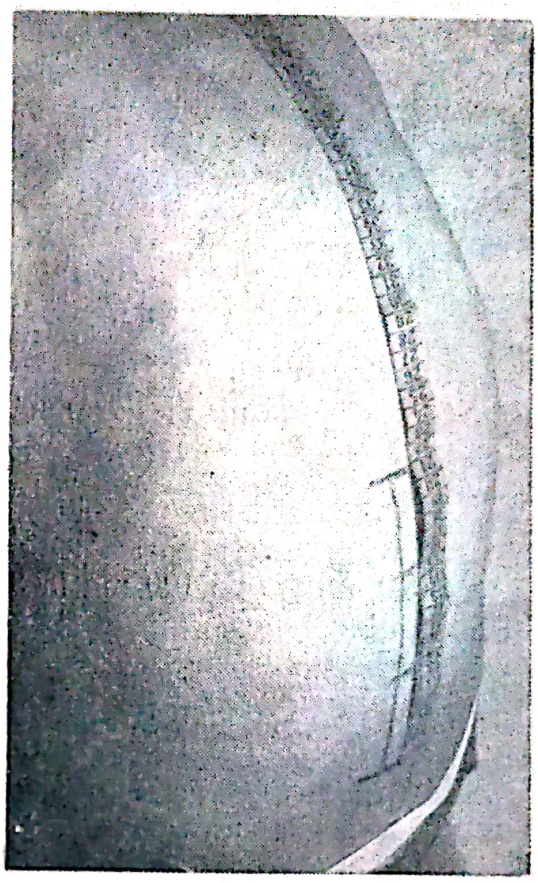


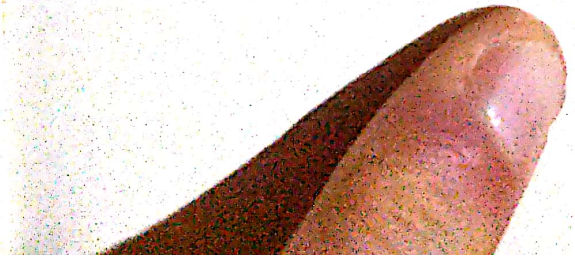
Fig. 22. C.Z., 27 ani. Același caz de spondilartrită anchilopoietică după două luni de la tratament, pacientul respectînd cu rigurozitate programul de gimnastică medicală (se observă alungirea liniei de 15 cm la 21 cm).

este dușmanul numărul unu în evoluția bolii. De aceea se va insista asupra *mobilizării* permanente a individului prin gimnastică medicală, practicarea unor sporturi de agrement (înot, tenis, alergări), mersul pe jos. Pentru a permite acest program, medicația antalgică trebuie bine aleasă și administrată la doze active.

Experiența Royal Air Forces din cursul celui de-al doilea război mondial a dovedit efectele benefice extraordinare ale mobilizării pentru personalul care suferea de spondilartrită anchilopoietică (1939—1945).

Se recomandă efectuarea zilnică a unor exerciții respiratorii din grupa celor de tip Yoga (spre exemplu : șezînd pe scaun, cu brațele pe genunchi, se inspiră profund, urmat de expir în trepte, cît mai prelungit, ajungîndu-se progresiv la un expir de 30-40 secunde).

Bolnavul trebuie să doarmă pe pat tare, fără pernă.



Balneofizioterapia aduce beneficii pacienţilor cu S.A. numai dacă se practică în centre medicale cu personal calificat, în afara puseelor evolutive (V.S.H. normalizat). Sînt indicate staţiunile : Felix-Oradea, Eforie Nord, Eforie Sud, Mangalia Sud, Amara. În paralel cu procedurile specifice colegii balneologi recomandă măsuri fizioterapice cu rol miorelaxant, decontractant, antalgic.

Medicaţia antiinflamator-antalgică reprezintă modalitatea terapeutică de bază. Cunoaştem în prezent, pentru spondilartrita anchilopoietică, antiinflamatoare specifice, al căror rezultat terapeutic poate orienta chiar diagnosticul.

Fenilbutazona şi derivaţii săi sînt drogurile considerate esenţiale. Se începe cu 800-1 000 mg/zi, timp de 10-15 zile, apoi se scade progresiv pînă la 100-200 mg la 2-3 zile, în supozitoare, vreme îndelungată. Experienţa Fosdick arată, ca şi lotul Toone că administrarea îndelungată (8 ani, respectiv 12 ani) a fenilbutazonei în supozitoare, intermitent, asigurînd un aport de 100 mg la 3 zile, conduce la stabilizarea bolii şi lipsa progresiunii sale la 88% din pacienţi.

Derivaţii fenilbutazonei, la fel de utili, sînt comercializaţi sub denumirile : Tomanol, Tanderil, Reopirine, Reumanol ş.a.

Se impune cunoaşterea perfectă a efectelor secundare (intoleranţă digestivă, ulcer duodenal, erupţii cutanate, leucopenie, exacerbarea unor infecţii cronice) şi a contraindicaţiilor (ulcere, hepatite cronice, insuficienţă cardiacă sau renală cu retenţie hidro-salină (vezi cap. IV).

Indometacina are de asemenea specificitate pentru spondilartrita anchilopoietică. Utilizăm de preferinţă supozitoare de 50-75 mg în doze zilnice de 100-150 mg/zi, timp îndelungat, păstrînd la întreţinere 1 supozitor de 50 mg seara timp nedefinit.

Bine tolerată, indometacina are efecte secundare mai puţine. Experienţa Calabro şi Amante arată efecte bune şi toleranţă perfectă la 28 pacienţi care au primit 33 luni în medie cîte 100 mg indometacină zilnic.

Se vor respecta şi aici contraindicaţiile (ulceroşi, migrenoşi) şi se vor urmări şi corecta efectele secundare (vezi cap. IV).

Corticosteroizii se indică numai în formele severe, cu intensă inflamaţie biologică, rezistente la antiinflamatoarele nesteroide anterioare sau pentru acoperire în röentgenterapie. Cura trebuie să fie scurtă, la doze iniţiale medii (30-40 mg prednison/zi), de preferat concomitent cu röentgenterapia.

Pe parcursul bolii putem controla unele pusee evolutive cu doze mici de corticoizi (10-15 mg prednison/zi), timp foarte scurt (5-15 zile). Deşi rar întîlnită, corticodependenţa poate apare în special în formele periferice.

Administrarea locală a corticoizilor-depot aduce beneficii : în formele periferice articulare (spre exemplu : 20-40 mg Depot-Medrol, în

Scanned with OKEN Scanner

genunchi, la 2-3 săptămîni), în formele cu periartrite fibro-calcare, şi la iridociclitele rezistente (colir cu corticoizi).

Ibuprofenul este de utilitate în combaterea redorii matinale, dar constituie un antiinflamtor moderat. De aceea recomandăm, pentru evitarea dozelor mari de fenilbutazonă sau indometacină, supozitorul din aceste droguri seara şi brufenul, 200-400 mg dimineaţa.

Diclofenacul (Voltaren), un antiinflamator nesteroidic recent apărut, are efecte antiinflamatoare şi antalgice bune, cu toleranţa digestivă net ameliorată.

Röentgenterapia se prescrie la debut pe articulaţiile sacro-iliace, iar pe parcursul bolii pe segmentele vertebrale sau articulare nou afectate.

Majoritatea reumatologilor apreciază beneficiile röentgenterapiei.

Se administrează în şedinţe de 70-80 R, intermitent, pe cîmpuri mobile, la doze totale de 800-1 200 R/cură. Autori americani (Golding) recomandă doze mai mari (2 000 R). Cura poate fi repetată cu prudenţă, la un segment nou afectat, după minimum 6 luni.

Efectele hematologice sînt controversate (Calabro afirmă că röentgenterapia favorizează ecleziunea leucozelor mieloide cronice ; Silberberg, urmărind, după 17 ani, 486 pacienţi supuşi röentgenterapiei, întîlneşte boala într-un procent egal cu cel al unui lot martor similar).

Corticoterapia efectuată în paralel permite evitarea efectelor secundare citopenizante.

Avînd însă în vedere agresivitatea sa, pentru röentgenterapie rămîn valabile următoarele indicaţii :

— cazurile cu diagnostic de S.A. bine stabilit ;

— formele clinice rapid progresive, cu inflamaţie biologică intensă, rezistente la antiinflamatoarele nesteroide ;

— formele care au tendinţa rapidă la rizomelizare ;

— pacienţii indisciplinaţi.

Pentru noi, depistarea precoce a sacroileitei bilaterale permite stabilizarea bolii prin röentgenterapie precoce la doze de 400-600 R, acoperită de corticoterapie (E. Turcu, I. Urseanu, Al. Efanov 303).

Radioterapia utilizează radium 224 (comercializat ca Ixthor) la pacienţi trecuţi de 40 de ani. Roux a obţinut 42 rezultate excelente la 45 pacienţi trataţi cu Ixthor. Efectele secundare severe, necesitatea unui centru bine utilat, limitează deocamdată indicaţiile la cazurile rezistente la celelalte proceduri.

Procedeele chirurgicale-ortopedice devin utile în stadiile avansate ale bolii. Prevenirea anchilozelor vicioase se poate face prin corsete (tip Swaim) sau aparate gipsate temporare.

Odată produse, anchilozele se pot corecta prin măsuri chirurgicale : osteotomie vertebrală spinală (delicat de realizat la segmentul cervical), artroplastii parţiale.

Proteza totală de şold (tip Mc Kee) a permis rezolvarea invalidării grave din formele tardive de S.A.

Scanned with OKEN Scanner

În mod excepțional, la formele care prezintă pe parcursul evoluției uretrite, prostatite, veziculite am utilizat cu beneficii rowamicina 1 500 mg-2 000 mg/zi, 7-10 zile. În lipsa ei, eritromicina propionil (2 g/zi) a determinat efecte favorabile.

Conduita generală de tratament presupune, la debutul bolii, sau cît mai aproape de acesta, röentgenterapia sacro-iliacă la doze medii (în jur de 600 R pe cură) și corticoterapia de „acoperire" (începînd cu 30-40 mg/zi, cu scădere progresivă). Cînd dozele de corticoizi ajung la 10-15 mg prednison/zi se adaugă fenilbutazona sau indometacina, care se păstrează apoi, după sevrarea cortizonică, timp îndelungat (oricum peste 6 luni). În puseele evolutive se tratează infecția venerianã (dacă este cazul) și se cresc dozele de antiinflamatoare specifice. La cazurile rezistente se poate relua asociația cortico-röentgenterapică pentru scurt timp. Mobilizarea permanentă, gimnastica medicală și balneo-fizioterapia în fazele inactive trebuie să constituie fondul terapeutic.

Astfel, colaborarea pacientului asociată conlucrării reumatolog-balneofizioterapeut-ortoped permite ameliorarea prognosticului invalidant al spondilartritei anchilopoietice.

SINDROMUL REITER

În timpul primului război mondial, în 1916, de o parte și de cealaltă a frontului, Hans Reiter în Germania și Fiessinger și Leroy în Franța au descris separat un sindrom clinic care asocia la militari artropatii, uretrite, conjunctivite și enteropatii.

EPIDEMIOLOGIE

Boala survine la subiecți tineri, prezentînd o oarecare distribuție geografică. În zona perimediteraniană afecțiunea este citată uneori cu caracter endemic, remarcîndu-se relația cu afecțiuni veneriene uretrale specifice sau nespecifice. În țara noastră, sindromul Reiter este semnalat ca o afecțiune rară (într-un serviciu de boli interne am urmărit, în 10 ani, 3 cazuri), fiind întîlnit mai frecvent în comunicările dermatologilor (I. Lăzărescu).

ETIOLOGIE

Deși nu există argumente clinico-experimentale unanim acceptate, boala este în prezent considerată ca avînd origine infecțioasă. Au fost incriminați pe rînd gonococul, Shigella disenteriae, mycoplasma P.P.L.O. (pleuro-pneumoniae-like organism) și alte mycoplasme. Recent s-au sem-

nalat prin argumente imunologice (indirecte) chlamidiile (Ford — 1970). De asemenea a fost izolat prin culturi un enterovirus care ar fi tolerat datorită prezenţei unui antigen tisular (în sistemul H.L.A.) ce blochează receptorul membranal al macrofagului de recunoaştere.

Alături de spondilartrita anchilopoietică sindromul Reiter prezintă un „marker" genetic : incidenţa evident crescută (80% — Amor) a antigenului W_{27} (B_{27}).

Boala apare la adulţi tineri cu antecedente veneriene numeroase, este precedată de manifestări de tip enteropatie acută febrilă, şi evoluează în sezoanele calde prin pusee, după o curbă epidemiologică asemănătoare cu a altor viroze cu tropism digestiv.

PATOGENIE

Tolerat de organismul gazdă agentul cauzal determină prin invazie directă enteropatie, uretrită şi conjunctivită, iar prin proces imunopatogen, artrite. Lichidul sinovial steril prezintă o distribuiţie anormală a imunoglobulinelor, iar complementul sinovial este scăzut (Amor). Unele efecte favorabile ale medicamentelor imunodepresoare (Methotrexat — Faber) vin ca un argument în favoarea originii imunologice a inflamaţiei.

SIMPTOMATOLOGIE

Boala debutează relativ brusc, la 3-7 zile de la un episod diareic febril, prin poliartrită, uretrită, conjunctivită şi alterări cutaneo-mucoase, considerate de unii autori semnificative.

Poliartrita apare la peste 60% din cazuri ; formele monoarticulare reprezintă restul. Puseul este febril (subfebril), interesînd îndeosebi articulaţiile membrelor inferioare (cu predilecţie genunchiul şi glezna). Artritele survin asimetric şi au uneori caracter saltant. Concomitent, pacienţii se plîng de lombagii, sacralgii, talalgii. Deseori apar periostite la inserţia tendonului achilian sau patelar.

Afectările articulare se manifestă prin pusee de intensitate şi durată variabile, la intervale relativ mici (2-3 luni) subliniind caracterul recidivant al bolii. Un procent relativ important de bolnavi (20%) evoluează către afectarea articulaţiilor sacro-iliace, dezvoltînd clinic spondilartrită anchilopoietică (S.A.).

Uretrita apare concomitent sau precede poliartrita şi conjunctivita. Este de tip acut, supărător sau de tip subacut, trenant, greu semnalată de pacient. Secreţia uretrală este muco-seroasă, cu numeroase polimorfonucleare şi celule epiteliale uretrale în care se observă incluziuni vacuolare mari (Amor).

Scanned with OKEN Scanner

Uretrita se poate complica cu prostatită, veziculită, cistită. Are, ca și poliartrita, mare tendință la recidive.

Contaminarea venerianã mixtă cu gonococ face ca după vindecarea uretritei gonococice să rămînă o uretrită „nespecifică", rezistentă la peniciline.

Conjunctivita apare la intensități clinice foarte variate, încît poate uneori scăpa examenului clinic. Alteori este atît de severă încît se complică cu uveită și ulcerații corneene. Este elementul mai puțin constant al triadei simptomatice, survenind uneori tîrziu în evoluția bolii.

Enterita inconstantă, pasageră, nespecifică, precede în general trisindromul.

Leziunile cutaneo-mucoase sînt frecvente și cîteodată atît de caracteristice încît susțin în mod deosebit diagnosticul. Keratodermia blenoragică interesează palmele și plantele. Ea prezintă pustule hiperkeratice cu bază congestivă dureroasă.

Modificările cutanate evoluează, la formele prelungite de boală, către leziuni de tip psoriazis pustulos, afectînd și unghiile (psoriazis al patului unghial). Pe mucoase se constată : balanita circinată, eroziunile bucale, eroziunile perimeatale glandulare, sindromul Fiessinger-Rendu (ectodermoza pluriorificială buco-anală).

În sindromul Reiter s-au mai citat afectări pericardice (de tip pericardită fibrinoasă), blocuri cardiace, insuficiență aortică, miocardită. În mod obișnuit boala apare și se dezvoltă în pusee care se autolimitează la 6 săptămîni pînă la 6 luni, fără a lăsa în urmă sechele articulare. Puseul este febril și afectează starea generală (astenie, paloare).

La fel de obișnuite sînt însă recăderile, astfel încît, cu timpul, după 4-5 pusee apar deformările articulare, reducerea mobilității, semnele spondilartritei anchilopoietice. Cu timpul boala este debilitantă. Remarcîndu-se dezvoltarea psoriazisului după pusee repetate s-a încercat includerea sindromului Reiter și artropatiei psoriazice în același context patologic.

INVESTIGAȚII PARACLINICE ȘI DE LABORATOR

În puseu sînt întîlnite : leucocitoză cu neutrofilie, anemie ușoară hipocromă, accelerarea V.S.H. (paralelă cu intensitatea puseului), hiper α_2-globulinemie.

Examenul secreției uretrale exclude natura sa specifică (gonococică) și evidențiază incluziile vacuolare intracitoplasmatice din celulele epiteliale uretrale.

Lichidul sinovial este de tip inflamator cronic, hipercelular, cu procentul mononuclearelor ridicat ; majoritatea polimorfonuclearelor sînt alterate. În numeroase macrofage se întîlnesc incluzii citoplasmatice,

dintre care unele amintesc de cele virale aparţinînd genului Bedsonia (Mitrović).

La biopsia sinovială se obţine un fragment cu aspect histologic de sinovită nespecifică. Stratul superficial este acoperit de exudat fibrinopurulent. Perivascular sînt dispuse infiltrate limfoplasmocitare.

Histologia leziunilor cutanate aminteşte în mod frapant de cele psoriazice (parakeratoză şi infiltrate limfocitare în dermul papilar).

Radiografia articulaţiilor afectate semnalează demineralizarea diartrodială, leziunile distructive metatarsale, neoformaţia osoasă periostală la inserţia tendonului lui Achile, osteoporoza calcaneană, artrita sacroiliacă, sindesmofitoza vertebrală.

DIAGNOSTIC POZITIV

Sindromul Reiter nu are semne patognomonice, nici leziuni histologice caracteristice.

Diagnosticul pozitiv se susţine în baza :

— asocierii uretritei, poliartritei şi conjunctivitei (triada simptomatică) ;

— leziunilor cutaneo-mucoase ;

— evoluţiei bolii în pusee cu tendinţă mare la recidive ;

— evidenţierii incluziilor citoplasmatice uretrale sau sinoviale.

Dintre semnele clinice uretrita şi conjunctivita pot lipsi sau pot fi atît de atenuate încît scapă examenului clinic. De aceea trebuie insistat anamnestic şi clinic asupra acestor elemente în orice caz de poliartrită a bărbaţilor tineri.

Atunci cînd apar, keratodermia palmoplantară şi balanita circinată au mare valoare diagnostică.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Poliartrita sindromului Reiter se pretează la diferenţiere cu :

— artritele gonococice (survin într-un anume context venerian, sînt purulente acute, intens febrile, iar germenul este vizibil pe frotiul din lichidul sinovial) ;

— artritele din formele periferice ale spondilartritei anchilopoietice (evoluează trenant, sînt rezistente la tratament, se asociază cu leziuni sacroiliace precoce) ;

— poliartrita psoriazică (leziunile cutanate psoriazice preced în general acest tip de reumatism) ;

— poliartrita reumatoidă (lipsesc elementele veneriene, oculare şi cutaneo-mucoase) ;

— sindromul Behçet (leziunile cutaneo-mucoase sînt caracteristice).

Scanned with OKEN Scanner

EVOLUȚIE, PROGNOSTIC

Evoluînd în pusee, sindromul Reiter conduce la spondilartrită anchilopoietică, psoriazis artropatic sau poliartropatii deformante și anchilozante.

Există forme care se „sting" spontan sau terapeutic de la primul sau primele pusee (1/3).

Se întîlnesc de asemenea forme care evoluează continuu, trenant.

Prognosticul vital este bun. Cel funcțional articular este însă rezervat.

TRATAMENT

În faza acută (în puseu) bolnavul necesită repaus la pat, regim alimentar hiperlichidic, hipervitaminic, fără condimente.

Folosim în pusee *antibiotice* reputate a avea acțiune bacteriostatică pe micoplasme sau pe virusuri cu talie mare. Preferăm rowamicina 1,5-2 g/zi, timp de 7-10 zile, iar în lipsa ei, eritromicina 1,6-2 g/zi sau tetraciclina 2g/zi.

Unii autori preferă lincomicina.

Paralel cu antibioticele utilizăm *antiinflamatoare*. Avînd în vedere asemănările evolutive și histologice cu S.A. începem cu indometacină (supozitoare de 50—75 mg, 100-150 mg/zi) sau fenilbutazonă (supozitoare de 250 mg, 500-750 mg/zi).

Aceste antiinflamatoare administrate în doze corespunzătoare reușesc să rezolve artritele în 15-20 zile.

În caz de rezistență la tratament apelăm, pentru cură scurtă, la *corticoterapie*. Folosim dexametazona oral sau corticoizi intraarticular (20-40 mg depot-medrol, pentru genunchi). Efectele corticoterapiei orale sînt modeste, dar permit rezolvarea unui impas terapeutic.

Tratamentul conjunctivitei se face local cu coliruri conținînd antibiotice (cloramfenicol, eritromicină lactobiant) sau antiseptice (nafazolina). În leziunile severe se adaugă în colir corticoizi, atropină, anestezină.

Leziunile cutaneo-mucoase dispar odată cu puseul. Ele nu necesită decît măsuri pentru evitarea suprainfectării. Cele rezistente beneficiază de corticoizi, administrați local.

MEDICAȚII DE EXCEPȚIE

În formele agresive de boală, cu pusee intense, prelungite s-au folosit imunodepresoarele, cu rezultate variabile. Subliniind încă o dată apartenența la bolile psoriazice, menționăm că sindromul Reiter beneficiază în mod particular de methotrexat (25 mg/zi, 3 luni oral — Farber).

Scanned with OKEN Scanner

În două cazuri cu recidive frecvente am obținut remisiuni foarte lungi prin crizoterapie (Solganal B, cură de 1 g).

În formele prelungite recomandă crizoterapia și alți autori (Șt. Șuțeanu), iar alături de ea piretoterapia și antipaludicele de sinteză.

Fizioterapia poate aduce beneficii în evitarea hipotrofiilor musculare periarticulare.

Între pusee nu apare justificat însă tratamentul antiinflamator „de întreținere".

Profilaxia bolii și recidivelor

Profilaxia cuprinde :

— educația sanitară asupra vieții sexuale și evitarea promiscuității sexuale ;

— tratamentul partenerei cu rowamicină (în cazul cînd este unică) ;

— tratamentul prostatitei și veziculitei.

REUMATISMUL PSORIAZIC

Asociația dintre psoriazis și diverse forme de reumatism articular inflamator cronic a fost sesizată și comunicată încă din 1822 (Aliberg). În 1888 Besnier și Bourdillon efectuează un studiu clinic atent asupra manifestărilor reumatice din psoriazis. Cu timpul și-a făcut loc concepția relației etiopatogenice evidente între psoriazis și poliartrită sau spondilartrită, întîlnite cu o frecvență mai mare la acești bolnavi.

EPIDEMIOLOGIE

Studiile dermatologilor diferă substanțial de cele ale reumatologilor, cifrele citate fiind discordante : 0,2 pînă la 32% din bolnavii cu psoriazis prezintă artrite inflamatorii cronice. Din aceștia 60% sînt bărbați tineri, media de vîrstă situîndu-se la 39 ani (Robillard). În majoritatea cazurilor leziunile psoriazice preced cu 1-3 ani artritele sau survin concomitent. Foarte rar însă artropatiile preced psoriazisul.

ETIOPATOGENIE

Pînă în prezent nu se cunoaște cauza acestei forme particulare de boală. Incidența mai crescută a afecțiunii în familiile de psoriazici subliniază totuși rolul factorului ereditar. Pe de altă parte, studiile imuno-

patologice recente atrag atenţia asupra rolului mecanismului autoimun dermal şi sinovial asigurat efectiv de hipersensibilitatea de tip celular tardiv (infiltratul limfocitar). Autoantigenul ar putea fi un glucozaminoglican structural dermic şi sinovial. Beneficiile aduse de terapia imunodepresoare (methotrexat) constituie un argument indirect în favoarea ipotezei mecanismului autoimun.

MORFOPATOLOGIE

Deşi nu s-au descris leziuni histologice specifice sinovitei psoriazice, infiltratele perivasculare focale şi difuze limfocitare reprezintă tabloul predominant.

SIMPTOMATOLOGIE

La bolnavul psoriazic artropatiile debutează în marea lor majoritate (Robillard — 70%) sub formă de artrite periferice, în general asimetrice, la : glezne, articulaţiile interfalangiene distale şi proximale, metacarpo- şi metatarsofalangiene, masivul carpian sau tarsal.

Practic, în reumatismul psoriazic, orice articulaţie poate fi afectată. Boala debutează uneori şi prin lombo-sacralgii trenante sau sciatalgii rebele.

Instalarea artritelor se poate produce subacut, amintind poliartrita reumatoidă şi/sau torpid, insidios. După cîteva pusee inflamatorii, instalate la 80% din cazuri, paralel cu puseul cutanat, se remarcă dezvoltarea unor deformări, anchiloze vicioase şi retracţii periarticulare, care interesează îndeosebi articulaţiile mici interfalangiene ale piciorului şi merg pînă la forme mutilante.

FORME CLINICE ALE ARTROPATIEI

Reumatismul psoriazic îmbracă următoarele forme clinice : 1) poliartrita periferică asimetrică ; 2) poliartrita psoriazică de tip reumatoid (greu de diferenţiat de poliartrita reumatoidă) ; 3) oligo- sau monoartrita psoriazică ; 4) spondilartrita psoriazică.

Scanned with OKEN Scanner

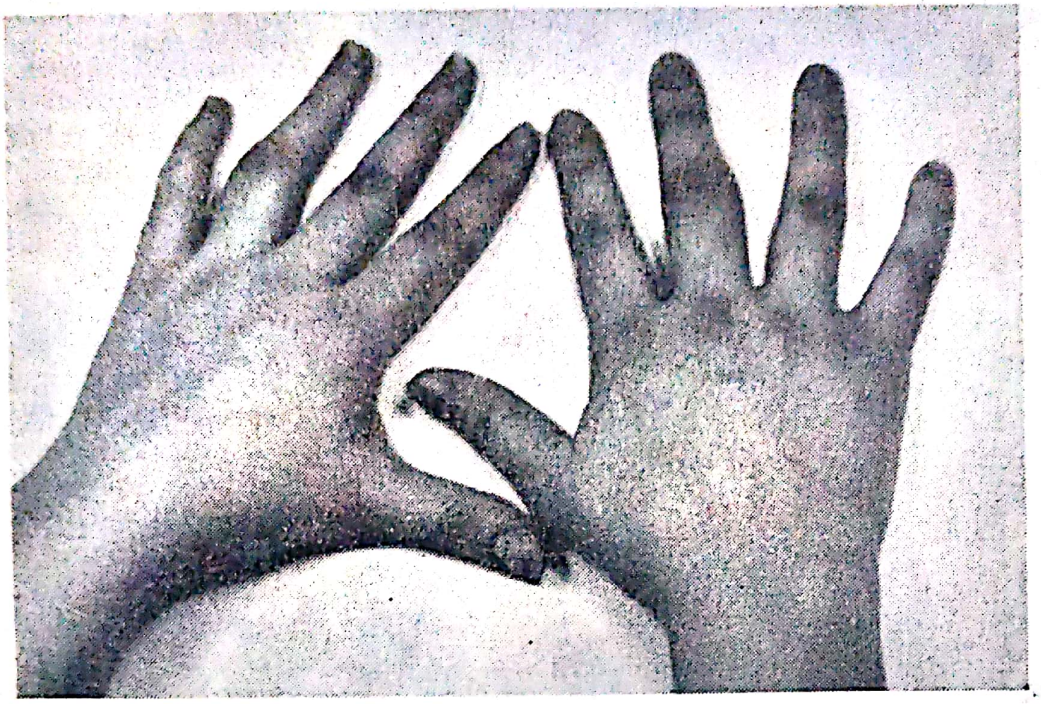


Fig. 23. R.R., 24 ani. Poliartrită psoriazică (se observă tumefierea fuziformă a articulațiilor interfalangiene proximale IV stîngă și III dreaptă ; greu de redat tehnic leziunile de psoriazis periunghial la indexul drept)

Spondilartrita psoriazică evoluează lent, cu numeroase artrite periferice, fără visceralizări oculare.

Formele clinice de psoriazis cutanat sînt variate, dar bolnavii care fac artropatii prezintă mai frecvent psoriazis unghial și al pielii păroase a capului.

Starea generală a bolnavului este afectată numai în puseul evolutiv, cînd acesta prezintă discretă anemie, paloare, stare subfebrilă, astenie.

INVESTIGAȚII DE LABORATOR ȘI PARACLINICE

În puseu crește viteza de sedimentare a hematiilor (V.S.H.) în paralel cu pozitivarea testelor de inflamație (hiper-α_2-globulinemie) și o moderată anemie hipocromă normocitară.

Testele serice pentru factori reumatoizi se pozitivează în mod excepțional (întîmplător, fără semnificație reumatoidă).

Deși există cazuri cu hiperuricemie, normalitatea uricemiei servește diagnosticului diferențial cu guta articulară.

Fig. 24. P.I., 40 ani. Artropatie psoriazică (modificările cu intensitate maximă la nivelul articulaţiilor metatarso-falangiene IV şi V)

Lichidul sinovial prezintă celularitate globală moderat crescută, iar fagocitelé apar într-un procent redus, comparativ cu poliartrita reumatoidă.

Modificările radiologice sînt mai caracteristice şi servesc diagnosticului.

Astfel, apar : mari distrucţii diartrodiale ale articulaţiilor mici ; eroziuni periferice severe mergînd pînă la mutilări falangiene ; apoziţii periostale ; calcifieri tendinoase, ligamentare ; sarcoileită şi sindesmofitoză vertebrală specifică, marginală.

DIAGNOSTIC POZITIV

Poliartrita psoriazică obligă la căutarea atentă a leziunilor psoriazice (unghiile, pielea păroasă, pliurile cutanate), care pot scăpa examenului rutinier.

Afirmarea diagnosticului se bazează pe prezenţa leziunilor psoriazice, apariţia şi evoluţia asimetrică a artropatiilor, afectarea articulaţiilor interfalangiene distale, evoluţia lentă spre deformări şi resorbţii osoase severe ale extremităţilor membrelor, leziuni radiologice. Spondilartrita psoriazică beneficiază de diagnosticul radiologic (sacro-ileită bilaterală şi sindesmofitoză).

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Poliartrita psoriazică se diferențiază în primul rînd de *poliartrita reumatoidă* (P.R.). Elementele care permit diferențierea sînt : asimetria afectărilor articulare, interesarea articulațiilor interfalangiene distale, evoluția prin pusee apărînd paralel cu leziunile cutanate psoriazice, remisiunile mai frecvente și mai complete decît în poliartrita reumatoidă, absența nodulilor cutanați, negativitatea testelor pentru factorii reumatoizi.

Trebuie avută în vedere posibilitatea coexistenței întîmplătoare a unei poliartrite reumatoide (corespunzînd criteriilor A.R.A., clinice și histologice) cu un psoriazis.

Spondilartrita anchilopoietică se poate de asemenea asocia, fără nici o interdependență, cu psoriazisul (spondilita psoriazică afectează printre articulațiile periferice pe cele mici, interfalangiene distale).

Sindromul Reiter creează uneori confuzii datorită leziunilor cutanate și unghiale. Uretro-conjunctivita diferențiază însă cele două boli.

Guta articulară poate intra în discuția diagnosticului diferențial la psoriazicii hiperuricemici. Caracterul pasager al artritei, aspectul clinic local și prezența cristalelor de urat transleucocitare în fluidul sinovial servesc precizării caracterului gutos al artropatiei.

EVOLUȚIE. PROGNOSTIC

Boala poate evolua în trei forme : cu pusee capricioase întrerupte de remisiuni lungi și complete, lent progresiv sau mixt (fond evolutiv progresiv cronic cu pusee de acutizare).

Nu există paralelism între gravitatea și evoluția leziunilor psoriazice cutanate și cele ale artropatiilor. Cu timpul însă (în general după 10-15 ani de evoluție) artritele devin deformante, anchilozante, distructive. Rareori se ajunge la forma extremă, mutilantă.

Prognosticul vital este bun. Cel articular devine rezervat în timp.

TRATAMENT

În tratamentul artropatiilor se pot realiza beneficii clinice prin stăpînirea puseelor de psoriazis, astfel încît nu trebuie neglijat tratamentul local, cutanat al bolii (radiații ultraviolete, corticoizi în pomezi, dehidroxiantranol, crisarobină ș.a.).

Artropatiile psoriazice sînt stăpînite uneori cu antiinflamator-antalgice nesteroide. Aspirina controlează, chiar la doze mari, numai artritele moderate, ușoare, aflate în preajma debutului. Mai specifice și mai eficace sînt fenilbutazona și indometacina, la dozele uzuale. Ibuprofenul, clofe-

nacul şi diclofenacul (Voltarene) atenuează îndeosebi durerea, fiind mult mai bine tolerate.

Corticoterapia pe cale generală (mai specific fiind triamcinolonul) trebuie administrată la doze medii, scurtă vreme, deoarece recidivele survin mai frecvent pe fondul dozelor mici „de întreţinere", fără a se cita fenomenul de corticodependenţă.

De mare ajutor sînt corticoizii-depot, administraţi intra-articular.

În formele severe de boală, agresive, se poate încerca methotrexatul (antagonist al acidului folic). Utilizarea sa impune însă multă precauţie, selectarea riguroasă a cazurilor (forme cu adevărat severe, rezistente, cu funcţie hepatică normală), supraveghere activă hematologică şi hepatică, asociere de acid folic oral. Cura trebuie să dureze minim 3 săptămîni şi se poate prelungi pînă la 3-6 luni. Comercializat în comprimate de 0,0025 g sau fiole de 0,005 şi 0,05 gr methotrexatul se administrează intermitent (la 4 zile) în doze de 2-3 comprimate sau intravenos (0,0008 g/kg corp). Rezultatele favorabile cutanate şi articulare depăşesc 60% din cazuri.

Utilizarea antipaludicelor de sinteză şi a sărurilor de aur este principial contraindicată, datorită riscului de agravare a leziunilor cutanate.

Din experienţa personală sinoviorteza β-radiantă cu Au^{198} este foarte puţin eficace.

Sinovectomia, deosebit de laborioasă aici, determină rezultate net inferioare celor din poliartrita reumatoidă, nereuşind să prevină deformările.

Röentgenterapia poate fi dăunătoare, avînd în vedere existenţa leziunilor erozive.

În cazuri selecţionate, măsurile ortopedico-chirurgicale (artroplastii totale sau parţiale) rezolvă mobilitatea articulară.

Spondilartrita psoriazică se îngrijeşte ca şi spondilartrita anchilopoietică tipică, cu rezerve în privinţa röentgenterapiei.

Conduita generală terapeutică impune folosirea iniţială a antiinflamatoarelor nesteroide şi a corticoizilor intra-articular, apoi, în caz de eşec, a corticoizilor pe cale generală (triamcinolon) şi în ultimă instanţă, la formele agresive, a methotrexatului.

REUMATISME ASOCIATE BOLILOR INFLAMATORII INTESTINALE

În bolile inflamatorii intestinale cronice, rectocolita ulcerohemoragică, ileita regională Crohn şi boala Whipple se remarcă artropatii periferice şi spondilartrite într-o frecvenţă net superioară faţă de alte afec-

ţiuni. Plecînd de la rolul patogenic al infecţiei intestinale din sindromul Reiter, între inflamaţia tubului digestiv şi afectarea articulară şi spondilitică s-au stabilit corelaţii determinante. Studii genetice efectuate la acest grup de pacienţi (reumatisme intestinale de tip spondilitic) găsesc antigenul B_{27} din fenotipul H.L.A. mai frecvent. De asemenea, în aceste boli, se semnalează o oarecare specificitate terapeutică a antiinflamatoarelor de tip fenilbutazonă sau indometacină (antifibroblastice).

În rectocolita ulcerohemoragică manifestările artropatice apar la 20% din pacienţi (Mac Even), de obicei după cîteva episoade evolutive ale bolii.

Menţionăm că tabloul clinic al artropatiilor poate fi de trei feluri : poliartrită acută migratorie (care interesează articulaţiile extremităţilor, de regulă cele mari, cedînd în 4 săptămîni pînă la trei luni), monoartrită (de obicei gonartrită) sau spondilartrită (greu de diferenţiat de boala cunoscută). Acest fapt readuce în discuţie problema : spondilartrita anchilopoietică, boală sau sindrom ?

Puseele artropatice însoţesc puseele rectocolitice, starea articulară între episoadele evolutive fiind de cele mai mult ori normală.

Artropatiile nu conduc la anchiloze sau deformări.

Eritemul nodos şi uveita se întîlnesc cu frecvenţă notabilă (20%) la pacienţii cu artropatii asociate rectocolitei ulceroase. Investigaţiile biologice sînt nespecifice, semnînd inflamaţia intestinală şi articulară. Ele servesc la eliminarea poliartritei reumatoide şi sindromului Reiter, forma spondilitică a acestuia din urmă putînd fi diferenţială numai în cazul asocierii uretritei cu incluziuni citoplasmatice în epiteliile secreţiei uretrale.

Dovedirea endoscopică a rectocolitei ulcero-hemoragice la un pacient cu artropatii sau spondilartrită evoluînd în pusee paralele cu boala intestinală, fără sechele articulare, constituie elementele diagnosticului pozitiv.

Tratamentul urmăreşte în primul rînd vindecarea bolii de bază prin corticoterapie şi salazopirină. Atunci cînd fenomenele articulare domină tabloul clinic antiinflamatoarele de tip indometacină, clofezonă, diclofenac devin utile.

În spondilartritele asociate rectocolitei ulceroase tratamentul se face la fel ca în boala reumatică singulară (röentgenterapie sacro-iliacă, fenilbutazonă la întreţinere).

În cazurile rebele la tratament, colectomia determină o regresie notabilă a artropatiilor, beneficiul clinic fiind mai evident decît la corticoterapie. Acest efect subliniază rolul patogenic al inflamaţiei intestinale în dezvoltarea artropatiilor.

Scanned with OKEN Scanner

Ileita regională Crohn se însoţeşte, în 5% din cazuri, de artropatii periferice asimetrice sau spondilită cu caracter anchilopoietic, asemănătoare celor din rectocolita ulcero-hemoragică.

Aspectul clinic al artropatiilor şi conduita terapeutică fiind similare majoritatea reumatologilor le analizează într-un capitol comun. Comunicările recente privind efectul foarte bun al levamisolului în ileita regională, fac din acest drog o posibilitate terapeutică de urmărit.

Boala Whipple a fost izolată şi descrisă în 1907 ca o afecţiune rară caracterizată prin diaree, sindrom de malabsorbţie cu steatoree, pierdere ponderală, febră, anemie, hiperpigmentare tegumentară şi manifestări artropatice ; ea survine la bărbatul de vîrstă medie. În mucoasa jejunală se evidenţiază patognomonic particule P.A.S.-pozitive încorporate în macrofagele laminei proprii. Aceleaşi particule pot fi întîlnite în macrofagele sinoviale şi în limfocitele mezenterice sau cele din adenopatii. Acest material pare să fie alcătuit din formaţiuni de bacterii fagocitate, aflate în diverse faze de „digestie“ citoplasmatică.

Originea infecţioasă a bolii este prezumată în legătură cu izolarea unor forme L de difteroizi sau de enterococi β-hemolitici de grup D din culturi de ţesut jejunal sau ganglioni limfatici. Raritatea afecţiunii şi posibilitatea contagiunii sugerează rolul patogenic important al susceptibilităţii gazdei la infecţii cronice intestinale, probabil prin reducerea răspunsului imun mediat celular (Maxwell).

Din punct de vedere clinic artropatiile îmbracă un caracter acut migrator, evoluează în pusee, fără sechele articulare, afectînd fie articulaţiile periferice mari (gonartrita este cea mai frecventă), fie coloana vertebrală. Manifestările artropatice preced deseori fenomenele intestinale.

Se semnalează asocierea frecventă a adenopatiilor (50%), a nodulilor subcutanaţi, a poliserozitelor şi a bronşitei cronice. Investigaţiile biologice găsesc : leucocitoză cu neutrofilie, accelerarea eritrosedimentării, anemie, hiposerinemie, hipergamaglobulinemie.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe asocierea semnelor clinice notate, pe caracterul pasager al artropatiilor, dar se confirmă prin biopsia de mucoasă jejunală.

Tratamentul constă în administrarea tetraciclinelor, care după cure îndelungate (1-3 luni), determină remisiuni.

În cazurile rezistente se pot încerca alte antibiotice (neomicina) în asociere cu corticoterapia.

Levamisolul îşi găseşte şi în această boală o indicaţie deosebită.

În puseul artropatic antiinflamatoarele de elecţie sînt : indometacina, clofezona, diclofenacul.

Scanned with OKEN Scanner

SINDROMUL BEHÇET

În 1937, dermatologul turc Behçet a izolat şi descris o boală trisimptomatică, asociere a stomatitei aftoase, ulceraţiilor genitale şi uveitei. Considerată o vreme specifică bazinului mediteranean de est, boala a fost întîlnită apoi în Japonia, Italia şi în alte regiuni. Ulterior s-a adăugat descrierea altor simptoame, în ordinea cronologică : afectările intestinale (Jensen — 1944), tromboflebitele (France — 1951), complicaţiile neurologice (Pallis şi Fudge — 1956), artropatiile (Strochan şi Wigzell — 1963).

În prezent sindromul Behçet este considerat o boală polimorfă cu manifestări clinice variate, unele severe, asociind oligo- sau polisimptomatic elementele clinice notate.

EPIDEMIOLOGIE

Boala afectează cu predilecţie adultul tînăr (15—40 ani) cu o moderată predominenţă a sexului masculin. Întîlnită frecvent în Orientul mijlociu, bazinul de est al Mediteranei, Italia, Japonia, prezenţa bolii Behçet a fost comunicată sporadic şi în ţara noastră.

ETIOPATOGENIE

Cauza bolii este necunoscută, dar debutul ei a sugerat posibilitatea unei *origini infecţioase*. După izolarea unor bacterii, considerate în prezent drept suprainfecţii ale aftelor (streptococi, stafilococi), atenţia microbiologilor s-a concentrat asupra mycoplasmelor şi virusurilor. De la etapa ipotetică (Behçet — 1949, Touraine — 1941) a urmat etapa experimentală, cînd s-a reuşit reproducerea bolii la animale prin filtrat acelular de la bolnavi (Alm şi Oberg).

Microscopia electronică a permis evidenţierea unor incluziuni cu aspect viral în celule din leziunile cutanate, oculare şi meningoencefalice (Evans, Mortada), în macrofagele secreţiei aftoase (Delbarre, Amor), în sîngele, în urina (Sezer) şi în lichidul sinovial (Mitrovič) al bolnavilor în puseu. Originea virală a sindromului Behçet apare astfel ca fiind foarte probabilă. Studii clinico-experimentale au adus în discuţie participarea mecanismelor alergice în producerea necrozelor aftoase (asocierea cu astm bronşic, efectul favorabil al desensibilizării la pneumococ). Au fost descoperite de asemenea numeroase perturbări imunologice : autoanticorpi antimucoasă bucală (Oshima) ; consumul complementului seric (Cabanel) ; infiltratele limfoplasmocitare, necroza fibrinoidă şi vasopatia din

Scanned with OKEN Scanner

leziunile histologice ; intradermoreacţii pozitive la gamaglobuline autologe, anticorpi anti- Ig. G în celulele recoltate din ulceraţiile bucale (Hammerman).

Prezenţa tulburărilor alergice sau imunologice nu exclude, ci completează ipoteza virală în etiologia bolii Behçet. Persistenţa infecţiei virale s-ar datora toleranţei imunologice a organismului gazdă, prin viciu de recunoaştere şi reactivitate redusă faţă de antigenul viral (Amor). În compensaţie răspunsul imunopatogen este exagerat atît pe calea autoanticorpilor, cît, mai ales, pe calea hipersensibilităţii tardive celulare (boala fiind semnalată şi la hipogamaglobulinemici — Freedmann).

Asocierea, în cadrul sindromului Behçet, a artropatiilor periferice, a spondilartritei, a rectocolitei ulcero-hemoragice, a ileitei terminale — boli în care, pe fondul unei anumite amprente genetice în sistemul H.L.A. se remarcă toleranţa imună faţă de infecţiile virale şi mycoplasmatice — sugerează posibilitatea infecţiei cu virusuri „lente".

MORFOPATOLOGIE

Histopatogenic, leziunile cutaneo-mucoase sînt consecinţa inflamaţiei cu infiltrat celular, predominent limfocitar şi a vasopatiei cu obstruare a lumenului, urmată de necroze tisulare limitate.

Aftele bucale ulcerate şi ulceraţiile din regiunea genitală (scrotale sau vulvare) debutează cu pete de exantem (enantem), urmate de veziculă, ulceraţie şi cicatrizare prin epitelizare. Leziunea iniţială pare să apară în capilarul stratului subepitelial, unde se cantonează agentul cauzal (virusul). Aici se dezvoltă inflamaţia hialină a peretelui vascular (capilar şi arteriolă — Tourraine), infiltratul inflamator perivascular, trombozele şi obstruările lumenului, necrozele ischemice ale ţesutului epitelian, microvezicule confluente în macroveziculă urmate de apariţia craterului perpendicular al ulceraţiei.

Ulceraţiile intestinale sînt înconjurate de intens infiltrat celular limfocitar şi polinuclear.

Leziunile de uveită şi sinovită sînt nespecifice histologic, ele fiind în stadiile iniţiale, consecinţe inflamatoare ale unei vasopatii ce interesează capilarele, arteriolele şi venulele.

SIMPTOMATOLOGIE

Boala debutează de cele mai multe ori ca o infecţie acută, cu alterarea stării generale, astenie, febră, poliartralgii. Uneori debutul este insidios, aftele apărînd pe fondul unei simptomatologii generale nespecifice ce cuprinde fatigabilitate, pierdere ponderală, stare subfebrilă.

Scanned with OKEN Scanner

Aftoza bipolară nu apare întotdeauna de la început. Numeroase cazuri au prezentat înaintea episodului aftozic uveită, corioretinită, artropatii.

Deoarece diagnosticul începe să fie suspectat în prezența a cel puțin două simptoame din trisindromul descris inițial de Behçet vom analiza mai jos, pentru ușurarea urmăririi simptomatologiei, manifestările separate ale bolii.

Aftoza bucală determină o stomatită dureroasă, la început veziculară apoi ulceroasă cu adenopatie satelită, încheiată prin epitelizarea leziunilor. Aftele și ulcerațiile se remarcă îndeosebi pe palatul și pereții laterali ai cavității bucale.

Aftoza genitală este, de asemenea, dureroasă și constă în prezența simultană a unor vezicule și ulcerații de dimensiuni cuprinse între 1 și 10 mm diametru pe tegumentul scrotal sau la femei pe labiile mari ale vulvei. În cursul sarcinei aftoza se exacerbează.

Manifestările cutanate sînt frecvente (la 70% din cazuri) și sînt reprezentate de : eritemul nodos gambier, eritemul polimorf și erupțiile eritematoase posttraumatice. Patognomonică pentru boala Behçet este apariția unei vezicule la locul unde se practică injectările intravenoase, pe antebraț.

Vasculopatia se manifestă clinic prin *tromboflebite migratorii ale membrelor* (deseori membrele superioare prezintă flebite superficiale serpiginoase), prin *tromboflebite ale sistemelor venoase* tronculare (cava inferioară și superioară, cu consecințele hemodinamice cunoscute), prin *tromboflebite ale venelor retiniene* (cu hemoragie retinovitroasă și glaucom posibil secundar), prin *anevrisme ale arterelor retiniene,* prin *tromboflebite pulmonare* (cu infarcte venoase și hemoptizii importante).

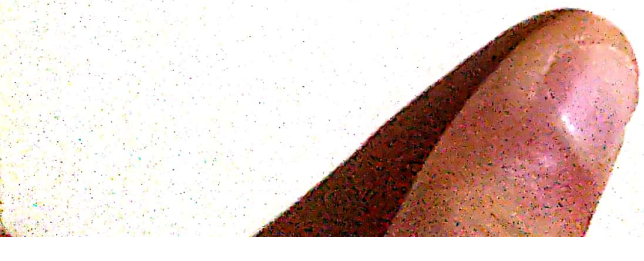
Afectările oculare sînt numeroase, frecvente, apărînd de la debutul bolii. Cazurile de boală Behçet fără afectări oculare sînt foarte rare. Se întîlnesc : uveita, irita simplă, iridociclita, corioretinita, trombozele venoase retiniene, hemoragia retiniană și vitroasă, glaucomul subacut, hipopionul, conjunctivita.

Manifestările articulare reprezintă un simptom important al bolii. De la poliartralgia stadiului de debut, interesarea articulară merge pînă la artritele subacute și acute, ce interesează articulațiile mari (de obicei genunchii, tibiotarsienele, coatele), prin pusee recidivante, fără sechele.

Lichidul sinovial și histologia sinovialei nu prezintă particularități ale tabloului inflamator.

Unii autori (V. Pîrvu) semnalează posibilitatea afectării articulațiilor mici interfalangiene proximale, creînd unele dificultăți în diagnosticul diferențial cu poliartrita reumatoidă.

Afectările articulare apar la 70% din pacienții cu sindrom Behçet (Oshima), evoluînd acut recidivant sau cronic trenant, fără anchiloze sau deformări. Asocierea aftozei permite orientarea diagnostică.



Manifestările neurologice apar tardiv, după evoluţia îndelungată a bolii. Sînt semnalate, cu o frecvenţă globală de 15% : sindromul de trunchi cerebral (semne piramidale, afectarea nervilor cranieni, a funcţiei respiratorii), hemiplegia, coma (rar), convulsiile (la copil), sindromul meningomielitic (tulburări sfincteriene, meningism, paraplegii), sindromul encefalitic (hipertensiune intracraniană, confuzie).

Sindroamele neurologice descrise evoluează în pusee recidivante cu remisiuni surprinzătoare, semnînd gravitatea acestei forme clinice, din fericire rare.

S-au semnalat asocieri cu leuconevraxita.

Afectările digestive constau, pe de o parte, în prezenţa ulceraţiilor evidenţiabile pe colon şi mucoasa jejunală cu sindrom jejunal (diaree) sau colite şi, pe de altă parte, în asocierea bolii Behçet cu rectocolita ulceroasă sau ileita terminală (Monntani). Se citează perforaţii intestinale, hemoragii peritoneale şi tromboflebite ale tubului digestiv.

INVESTIGAŢII PARACLINICE ŞI DE LABORATOR

Testele de inflamaţie sînt pozitive şi la intensităţi paralele cu severitatea bolii, de utilitate fiind : viteza de sedimentare a hematiilor, fibrinogenemia, α_2 şi gamaglobulinemia crescute.

La hemogramă, se remarcă în sîngele periferic leucocitoză cu neutrofilie şi eozinofilie, anemie moderată normocitară.

Lichidul sinovial este de tip inflamator, cu celularitate globală peste 10 000 elemente/mmc, cu predominenţa polinuclearelor şi cu posibilitatea prezenţei ragocitelor (sub 10/100 elemente). În unele macrofage din lichidul sinovial se pot remarca incluzii citoplasmatice. Complementul sinovial este normal.

Amor şi Delbarre descoperă şi propun testul transformării limfoblastice la salivă autologă, care indică o hipersensibilitate celulară semnificativă la un antigen (viral ?) aflat în supernatantul tindalizat al salivei.

Evidenţierea incluziilor citoplasmatice epiteliale la examenul citologic al serozităţii ulceraţiilor bucale sau genitale se face fie prin coloraţii simple (Giemsa), fie la microscopul electronic.

În cazul afectărilor neurologice lichidul cefalorahidian prezintă creşterea proteinelor şi a polinuclearelor.

Examenul radiologic şi endoscopic al colonului poate evidenţia ulceraţiile intestinale. Radiografiile articulaţiilor nu indică modificări ale interliniei, cu excepţia lărgirii spaţiului articular.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL POZITIV

Tetrada marei aftoze Touraine, cuprinzînd aftoza buco-genitală, iridociclita, artropatia şi afectarea digestivă permite afirmarea facilă a diagnosticului. Deoarece aftoza este simptomul cardinal, prezent obligatoriu la toţi pacienţii, în lipsa asociaţiilor tri- sau tetrasindromice, capătă mare valoare pentru diagnostic următoarele elemente :

— vezicula de la locul injectărilor ;
— tromboflebitele migratorii ;
— manifestările neurologice.

Masson şi Barnes au imaginat unele criterii de diagnostic ale sindromului Behçet, pe care le redăm, modificate de Hamza, Hubault şi Ryckewaert (1975).

Criterii *majore :*

— aftoză bucală ;
— aftoză genitală ;
— leziuni oculare ;
— leziuni cutanate.

Criterii *minore* :

— leziuni ale tubului digestiv :
— tromboflebite şi periflebite ;
— artropatii ;
— leziuni cardio-vasculare ;
— antecedente familiale.

Diagnosticul pozitiv se afirmă în prezenţa a trei criterii majore sau a două majore şi două minore : Surprinde lipsa din schemă a semnelor neurologice şi situarea artropatiilor printre criteriile minore.

Se impune observarea atentă a pacienţilor cu artropatii sau uveite la care nu a apărut încă aftoza şi căutarea la aceştia a aftelor prin examen amănunţit, sistematic.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Boala Behçet poate fi confundată cu afecţiuni dermatologice care prezintă aftoză generalizată.

Ectodermoza pluriorificială (sindromul Stevens-Johnson) este o formă clinică severă a eritemului polimorf şi cuprinde în cursul evoluţiei dermită şi stomatită buloasă cu febră, astenie, afectări viscerale. Bulele se pot sparge, lăsînd în loc ulceraţii. Evoluţia este gravă.

Forma buloasă a eritemului polimorf este benignă, interesează extremităţile şi faţa. Alte dermatite buloase se exclud clinic prin caracterele specifice.

Scanned with OKEN Scanner

Artropatiile care preced aftozele pot fi confundate cu *reumatismul articular acut,* cu formele periferice de *spondilartrită anchilopoietică* (asocierea iridociclitei), cu *sindromul Reiter* și *poliartrita reumatoidă,* dar particularitățile clinice ale acestor boli reumatice exclud riscul erorii clinice.

Insistăm din nou aici asupra urmăririi artropatiilor trenante cu iridociclite, a iridociclitelor de etiologie inflamatorie neprecizată și examinarea completă a bolnavilor, inclusiv a zonei genitale.

O boală cu afectări multiple (febră, poliserozită, artropatii, erupții eritematoase), care se întîlnește la grupuri etnice individualizate din zona mediteraneană, poate intra în discuția diagnosticului diferențial al bolii Behçet. Este vorba de *febra mediteraneană familială.*

EVOLUȚIE, COMPLICAȚII, PROGNOSTIC

Boala evoluează cronic, prin pusee recidivante, apărînd la intervale repetate de timp. Există o tendință naturală la remisiuni spontane, în unele cazuri tîrziu, chiar după 2-10 ani de evoluție.

Complicațiile întunecă însă prognosticul în general benign al bolii, fiind întîlnite mai frecvent următoarele :

— complicații vasculare : tromboflebite profunde cu afectarea trunchiurilor cave, tromboflebite pulmonare cu hemoptizii și suprainfectări repetate ;

— complicații oculare : hemoragie retiniană, corioretinită, uveită cu risc de cecitate ;

— complicații neurologice (deseori letale) : meningoencefalite ;

— complicații digestive : sîngerare rectocolică cu anemie, perforare intestinală cu peritonită, stenoze digestive.

În cazul absenței complicațiilor prognosticul este bun. Frecvența lor și severitatea unora determină totuși ca prognosticul general al bolii Behçet să rămînă rezervat.

TRATAMENTUL

Încercările de *tratament etiologic* se fac fie cu antibiotice din grupa celor care au acțiune antivirală pe virusurile de talie mare (rowamicină, lincomicină, eritromicină, tetraciclină, fie cu chimioterapice antivirale.

Se poate încerca amantadina (Viregyt) la doze de 100 mg de două ori pe zi, timp de 10-30 zile. Celelalte antivirale (idoxiuridina sau metisazona) sînt active pe grupuri restrînse de virusuri și tolerate digestiv precar.

Tratamentul *patogenic* urmărește creșterea rezistenței sau amplificării reacției imune la infecția virală și scopul antiinflamator.

Scanned with OKEN Scanner

Interferonul a fost utilizat cu succes în boala Behçet prin aplicaţii locale, pe ulceraţii sau prin injectări intradermice, repetate săptămînal.

Levamisolul reprezintă o speranţă, primele comunicări semnalînd efecte favorabile încurajatoare.

Tratamentul antiinflamator cuprinde în primul rînd corticoterapia, la doze mari, care determină lungi remisiuni şi evită apariţia complicaţiilor oculare şi nervoase. Odată instalate, acestea impun însă corticoterapia la doze de 1,5 mg/kg/zi (prednison).

În absenţa ulceraţiilor digestive se mai pot folosi ca antiinflamatoare aspirina, indometacina şi fenilbutazona.

Asocierea antipaludicelor de sinteză după schema din poliartrita reumatoidă permite instaurarea unui tratament de fond în scopul reducerii frecvenţei puseelor evolutive.

Local, la nivelul ulceraţiilor, se folosesc pomezi sau mixturi cu corticoizi, antibiotice, antivirale, cicatrizante.

În cazul prezenţei tromboflebitelor tratamentul cu anticoagulante (heparină), cu antiinflamatoare (indometacină, clofezonă, diclofenac) şi cu antibiotice este imperios necesar.

Afectarea sistemului nervos obligă la creşterea dozelor de corticoizi, administrarea intrarahidiană a corticoizilor solubili, adăugarea interferonului sau levamisolului.

În cadrul tratamentului de fond se încearcă vitaminoterapia (C, A, E), antihistaminicele, sedativele, stimulările nespecifice cu imunoglobuline.

În puseul inflamator pacientul trebuie îngrijit în spital, în repaus, evitîndu-se suprainfectarea ulceraţiilor (se impune igiena riguroasă bucală şi tegumentară cu ceai de muşeţel pe leziuni). Regimul alimentar trebuie să fie hiperlichidic, hipercaloric, hipervitaminic, neiritant digestiv.

Deoarece nu s-a semnalat contagiune sexuală, profilaxia bolii nu presupune educaţie antivenerianã specială.

Scanned with OKEN Scanner

BOLILE REUMATISMALE SECUNDARE INFECȚIOASE ȘI ARTRITELE BACTERIENE

În cursul unor infecții cu germeni de tip bacterian sau viral, printr-un mecanism probabil imunologic, apar artropatii inflamatorii „la distanță" de organul în care s-a cantonat infecția, fără a se evidenția bacteriologic prezența germenului în articulații. Considerate de unii autori drept forme clinice particulare ale reumatismului articular acut (pentru streptococ unde este foarte posibil ca particularitățile clinice să fie dictate de o reactivitate imunologică a gazdei, diferită de cea din R.A.A.) sau manifestări articulare în cursul unor infecții, aceste artropatii prezintă elemente care le conferă o anumită individualitate, utilă diagnosticului diferențial. Pentru același scop, al diferențierii clinice de bolile reumatismale, ne vom opri asupra descrierii artritelor bacteriene mai frecvente, cu care sîntem confruntați deseori în clinica bolilor interne.

În afara reumatismului articular acut răspunzînd criteriilor Jones modificate (A.R.A.) infecția streptococică poate determina și alte afecțiuni articulare reumatismale și anume : reumatismul scarlatinos, reumatismul subacut poststreptococic curabil al adultului, oligoartrita postanginoasă, reumatismul infecției de focar.

REUMATISMUL SCARLATINOS

Reumatismul scarlatinos apare la 30% din adulți, îndeosebi la femei, care fac scarlatină tardiv (Șt. Șuțeanu). Manifestările articulare de la debutul erupției scarlatinoase nu pot fi încadrate printre bolile reumatismale, ele reprezentînd mai degrabă participarea sinovioarticulară la reacția generală față de exotoxinele streptococice. Adevăratul reumatism scarlatinos este poliartrita, de obicei subacută, care survine la 2-3 săptămîni după erupția scarlatinoasă, interesînd articulațiile mari.

Scanned with OKEN Scanner

Puseul este salicilosensibil şi vindecarea se produce în scurt timp (14—21 zile) fără sechele articulare. Afectările viscerale în această formă sînt excepţionale, cele cardiace semnînd apartenenţa la reumatismul articular acut (cardio-articular).

Tratamentul, după sterilizarea streptococică efectuată în faza eruptivă, obligă la utilizarea benzatilpenicilinei. Alături de ea salicilaţii sînt foarte activi. Acidul acetilsalicilic, la doze medii (3-4 g/zi), administrat 14-21 zile, este suficient pentru vindecarea artropatiei.

REUMATISMUL POSTSTREPTOCOCIC SUBACUT

Reumatismul subacut poststreptococic curabil al adultului a fost descris iniţial de Ravault şi Vignon ; ulterior el a fost individualizat cu epitetul „curabil" de către de Sèze şi Ryckewaert. Această entitate clinică a fost izolată ca o necesitate nosologică pentru a fi diferenţiată de formele atenuate de reumatism articular acut. Spre deosebire de R.A.A., reumatismul subacut poststreptococic se întîlneşte la adultul tînăr, la ambele sexe, survine la un interval în general mai scurt după infecţia acută streptococică (10-14 zile), evoluează trenant pînă la 6 luni-1 an şi se încheie prin vindecare fără sechele articulare sau viscerale.

Deşi debutează acut, printr-o oligoartrită interesînd articulaţiile mari ale membrelor (genunchiul şi glezna sînt cele mai frecvente), boala capătă caracter subacut, trenant, în ciuda tratamentului penicilino-salicilic. Starea generală este afectată (astenie, transpiraţii, subfebrilitate), iar probele de inflamaţie sînt moderat modificate, persistînd trenant în paralel cu artropatiile. Astfel, eritrosedimentarea la două ore se situează în jurul cifrei de 60 mm la debut şi nu scade sub 30 mm decît la vindecare. Fibrinogenemia şi α_2-globulinele serice sînt moderat mărite. A.S.L.O. persistă crescut la titruri medii pînă la eradicarea infecţiei streptococice sau vindecarea bolii.

Formele subacute care nu se vindecă la maximum un an de evoluţie, devin cu timpul poliartrită reumatoidă (pentru femei) sau spondilartrită anchilopoietică, formă iniţial periferică (pentru bărbaţi). Aceste forme nu se încadrează însă în reumatismul subacut curabil, de care ne ocupăm aici.

Vindecarea bolii se produce treptat, lent, fără deformări articulare sau afectări viscerale. Tratamentul vizează sterilizarea streptococică cu penicilină (10 zile) urmată de profilaxie cu benzatilpenicilină (pînă la vindecare). Antiinflamatorul de elecţie rămîne acidul acetilsalicilic, la doze active (4 g/zi), care, în cazurile deosebit de rezistente, poate fi înlocuit de corticoterapie. La 6 săptămîni de la sevrarea corticoterapiei se practică eradicarea tuturor infecţiilor cronice de focar decelate sistematic.

Scanned with OKEN Scanner

După retrocedarea puseului acut se administrează aspirină, ca tratament de fond, alături de benzatilpenicilină săptămînal, la care, în cazurile deosebit de trenante, unii autori recomandă asocierea crizoterapiei (de Sèze, I. Stoia) sau a antipaludicelor de sinteză.

OLIGOARTRITA POSTANGINOASĂ

Oligoartrita postanginoasă este o artropatie, de obicei monoartrită, care survine aproape imediat după o angină streptococică, neputîndu-se afirma întotdeauna existența unui interval „liber" angină-artrită. Artropatia survine de regulă la adultul tînăr, are caracter inflamator atenuat, durează scurtă vreme și este foarte sensibilă la tratamentul penicilino-salicilic, cedînd complet în 10-14 zile de tratament.

Testele de inflamație sînt foarte puțin afectate, iar manifestările viscerale sînt absente.

Tratamentul obligă la sterilizare streptococică, la care se adaugă antiinflamatoare de tip salicilic sau indometacină.

REUMATISMUL INFECȚIEI DE FOCAR

Reumatismul infecției de focar, care a preocupat îndeosebi școala medicală de la Cluj-Napoca (Goia), pare să fie o formă particulară recidivantă a reumatismului secundar streptococic la pacienți cu infecții amigdaliene, dentare, sinuzale, prostatice, apendiculare, colecistice, îmbrăcînd caracterele infecției cronice de focar (inflamație permanentă într-un organ delimitat de o capsulă conjunctivă, de obicei relativ puțin vascularizat, cu acutizări recidivante) ; manifestările articulare apar frecvent. Ele pot fi poliartralgii și vertebralgii fără modificări clinice articulare sau artropatii subacute trenante, recidivante, de regulă, fără participare viscerală.

Diagnosticul este susținut de evidențierea infecției de focar, de afectarea inflamatorie clinico-biologică atenuată, de efectul terapeutic spectacular prin eradicarea focarului infecțios sub protecție antibiotică și antiinflamatorie (cu droguri nesteroide).

MANIFESTĂRI ARTICULARE ÎN CURSUL UNOR BOLI INFECȚIOASE

Spre deosebire de artritele infecțioase în care germenul cauzal este cantonat și evidențiat în lichidul și țesutul sinovial, reumatismele secundar infecțioase reprezintă afectarea articulară în cadrul unor infecții bacteriene sau virale.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările articulare din bruceloză sînt rezultatul cantonării germenului în măduva osoasă, de unde acesta afectează în vecinătate articulaţiile diartrodiale şi discul intervertebral. Astfel, alături de adenomegalii, manifestări pulmonare, febră şi hepatosplenomegalie, apărute la agricultori sau veterinari, sindromul articular survine relativ frecvent şi cuprinde trei aspecte clinice :

— poliartralgii şi mialgii difuze ;
— poliartrită acută sau subacută ;
— spondilodiscită.

Diagnosticul este susţinut de intradermoreacţia hiperergică la brucelină, de titrul reacţiei de aglutinare mai mare de 1/100, de reacţia de fixare a complementului la antigen specific şi de testul de transformare limfoblastică la brucelină.

Diagnosticul diferenţial va fi dificil şi se va face cu orice poliartrită, cu spondilitele, cu colagenozele care au manifestări articulare şi pulmonare (L.E.D., P.A.N.). Contextul epidemiologic şi diagnosticul serologic uşurează afirmarea bolii.

Tratamentul recomandat în prezent este asociaţia tetraciclină (2 g/zi) +streptomicină (1 g/zi)+cotrimoxazol (2 g/zi) şi corticoterapie (prednison 0,75-1 mg/kg/zi) timp de 21 zile.

După această etapă se va institui, cu indicaţii individualizate, vaccinarea specifică de durată cu doze crescînde de antigen. Boala are mare tendinţă la recidive, chiar după scoaterea pacientului din mediul infectant.

Manifestările articulare din sifilis. În luesul secundar se întîlnesc : artralgii tenace, artrite luetice simetrice (fixe, puţin dureroase, osteoporotice), spondilită (de obicei cervicală, cu dureri nocturne ; radiologic osteolize cu neoformaţii osoase paravertebrale), tensinovite şi bursite.

Diagnosticul este susţinut de prezenţa erupţiei rozeolice şi seropozitivarea reacţiei Bordet-Wassermann la antigenul cardiolipinic. Răspunsul terapeutic la penicilină este prompt, servind ca test de diagnostic.

În luesul terţiar, osteocondrita luetică (goma epifizară) evoluează către afectare articulară prin leziune de vecinătate. Clinic apare pseudotumora luetică, relativ puţin dureroasă, cu modificări radiologice sugestive : osteoliză epifizară, osteocondensare marginală, osteofitoză exuberantă, apoziţii calcice, periepifizită. Formele luetice terţiare şi luesul articular congenital (osteocondrita Parrot sau hidartroza cronică tardivă Clutton) se întîlnesc în prezent foarte rar, fiind aproape absente în condiţiile profilaxiei sifilisului şi tratamentului precoce eficient cu penicilină.

Tratamentul artropatiilor luetice se face cu penicilină, după schemele venerologice.

Reumatismul tuberculos Poncet este o poliartrită care are caractere reumatoide şi survine la un pacient cu antecedente bacilare, motiv

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 25. B.I., 41 ani. Artropatie leutică tardivă a genunchiului

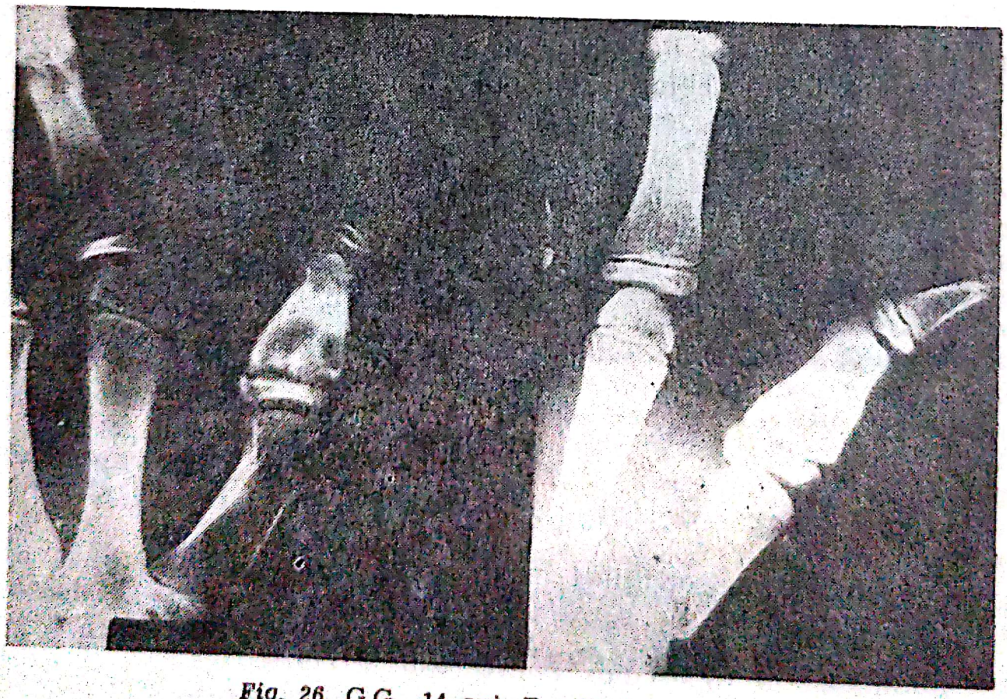


Fig. 26. G.G., 14 ani. Dactilită luetică

pentru care noţiunea este contestată de majoritatea autorilor contemporani, fiind considerată mai degrabă o coincidenţă clinică.

Manifestările articulare în virozele acute. Majoritatea virozelor, dar îndeosebi gripa, hepatita virală, rubeola, parotidita epidemică, cuprind în tabloul clinic de la debut artralgii difuze pasagere.

Poliartrita acută cu caracter inflamator, prezentînd dificultăţi de diagnostic diferenţial cu poliartrita reumatoidă la debut, se întîlneşte în : hepatita virală înaintea instalării icterului (cu antigen Au pozitiv în lichidul sinovial), rubeolă, parotidita epidemică (formă migratorie, cu inflamaţie biologică intensă, dar cu puseu de 1-2 săptămîni ; vindecarea este fără sechele) şi limfogranulomatoza benignă (unde poate îmbrăca şi caracter de poliartrită subacută trenantă).

Diagnosticul se susţine pe durata scurtă de evoluţie, pe vindecarea fără sechele şi instalarea semnelor clinice şi biologice patente ale bolii virale de bază.

ARTRITELE SEPTICE

Rezultat al cantonărilor sinoviale a unor germeni piogeni, artritele septice apar în condiţiile prezenţei bacteriemiei cu germeni ce au tropism deosebit pentru articulaţii ale persoanelor cu susceptibilitate crescută la infecţii.

În era antibioticelor germenii care, în condiţiile bacteriemiei, pot determina artrite septice sînt : gonococul, meningococul, streptobacilul moniliform şi *hemophylis influenzae* (la copii).

Remarcăm, printre factorii locali, articulari, care favorizează infectarea sinovială : traumatismul, chirurgia articulară, injectarea intraarticulară a diverse produse cu scop terapeutic sau de diagnostic. Factorii generali care determină susceptibilitatea gazdei la infecţii sînt : vîrsta înaintată, tratamentul imunodepresor, bolile neoplazice, bolile consumptive, talasemia.

Artrita septică se complică rapid cu necroze sinoviale, abcese osoase subcondrale, eroziuni cartilaginoase, care conduc, în cazurile netratate la timp, la anchiloze osoase severe.

Considerate în general monoartrite, artritele infecţioase septice pot prezenta clinic tabloul afectării a două sau mai multe articulaţii, aşa cum se întîmplă în cazul gonococului sau stafilococului (A.R.A.—1973).

Aspectul clinic local este sugestiv atunci cînd asociază simptomatic durerea violentă la tumefierea cu intens eritem local. Dar există şi artrite septice cu semne locale ale inflamaţiei de intensitate redusă.

Diagnosticul se bazează pe evidenţierea sau cultivarea germenului din sînge (bacteriemia), de la poarta de intrare, din determinările sep-

Scanned with OKEN Scanner

tice secundare (necroze, abcese tegumentare, pulmonare ș.a.) și din lichidul sau țesutul sinovial.

Aspectul citologic al lichidului sinovial este sugestiv : celularitate globală intens crescută (peste 10 000, pînă la 100 000 cel/mmc, neutrofilie cu aspect puriform, hematii. Glucoza sinovială este net scăzută. Germenul poate fi evidențiat în frotiul direct de lichid sinovial.

Tratamentul obligă la folosirea antibioticului indicat de antibiograma germenului izolat prin cultură, atît pe cale generală, cît și pe cale locală, după un drenaj articular eficient. Tratamentul medical exclusiv, fără ajutor chirurgical, este eficace numai în stadiile precoce ale artritei septice, dar și în aceste cazuri sînt necesare irigații articulare cu ser fiziologic steril pe ace groase, care permit ieșirea cheagurilor de fibrină și a puroiului. Abia după aceste manevre se pot instila antibioticele intraarticular. Durata tratamentului antibiotic trebuie să fie de 2 săptămîni pentru meningococ, gonococ, streptobacil și de 3-6 săptămîni, pentru stafilococ.

În formele avansate, tratamentul ortopedico-chirurgical este obligatoriu : el începe cu sinovectomia totală și eliminarea abceselor osoase subcondrale în condițiile drenajului articular continuu. Recuperarea articulară este dificilă și îndelungată.

ARTRITA GONOCOCICĂ

Artrita gonococică apare ca o complicație la 2% din pacienții cu uretrite gonococice netratate, evoluînd mai mult de trei săptămîni (Șt. Șuțeanu).

Ea îmbracă clinic trei aspecte :

— poliartrita acută febrilă (cu frison, dureri violente articulare, leucocitoză cu neutrofilie), care evoluează către oligoartrita rezistentă la antiinflamatoare ;

— monoartrita acută (coxofemurală, genunchi) cu aspect pseudoflegmonos ;

— artropatiile subacute și cronice (hidartrita subacută și artrita plastică anchilozantă a genunchiului, periartrita gonococică cu bursite de vecinătate).

Diagnosticul pozitiv presupune evidențierea gonococului în secreția genitală (destul de dificil în cazurile cronice, la femei) și în lichidul sinovial cu aspect septic și glicosinovie mult scăzută. Testele serologice în gonococie se pozitivează tardiv.

Avînd în vedere dificultățile evidențierii gonococului în culturi, pe medii selective, un rol util în elaborarea precoce a diagnosticului îl joacă anamneza epidemiologică, antecedentele gonococice, tratamentul

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 27. D.D., 29 ani. Osteoartroză după artrită gonococică (de menţionat depunerile calcare capsulare)

insuficient, recidivele frecvente şi răspunsul terapeutic prompt la penicilină.

Diagnosticul diferenţial se face cu celelalte artrite septice (poarta de intrare, starea septicemică, cultura şi frotiul sinovial), cu sindromul Reiter (uretrita „nespecifică", artropatiile saltante la început, afectarea oculară, rezistenţa la penicilină) şi cu monoartrita reumatoidă (confirmarea bioptică).

Monoartrita gutoasă pseudoflegmonoasă (la genunchi, la cot) poate genera confuzii pînă în momentul examenului lichidului sinovial, a hiperuricemiei şi a răspunsului-test la colchicină.

Tratamentul obligă la repaus în poziţie antalgică şi penicilină G în doze de 1 600 000 U.I./zi, 12-14 zile. În ultimii ani, prezenţa gonococilor insensibili la penicilină impune antibiograma şi utilizarea antibioticelor de excepţie : rifampicina, trombicina, sinerdolul.

Simptomatic se vor folosi antalgice (aspirina, aminofenazona, ibuprofenul).

În formele tratate precoce, înaintea apariţiei leziunilor cartilaginoase, vindecarea artritei se face cu „restitutio ad integrum". Etapele avansate presupun măsuri chirurgicale de drenaj, dar recuperarea articulară este urmată de sechele.

Prognosticul vital şi funcţional al artritelor gonococice tratate la timp este favorabil.

Scanned with OKEN Scanner

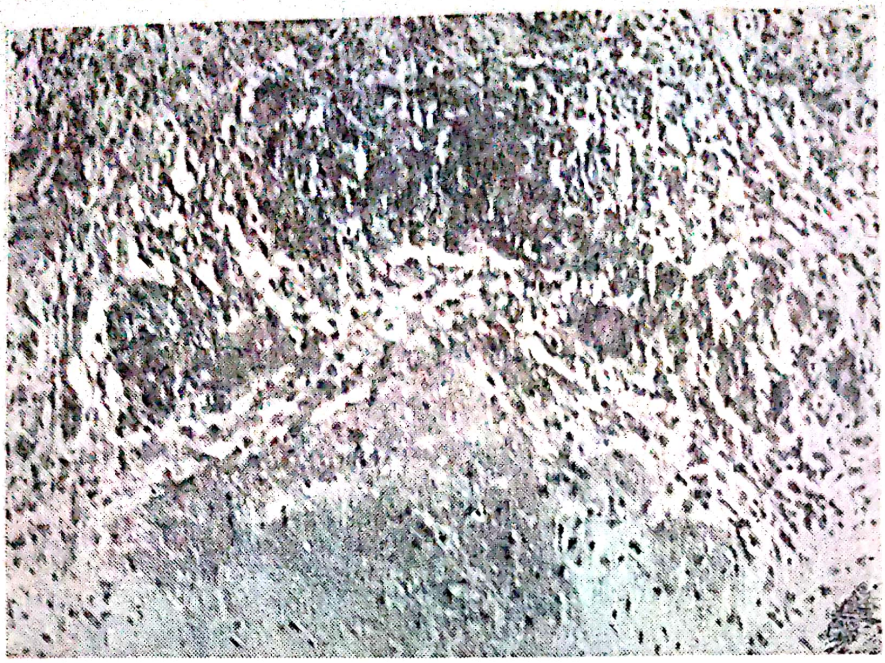


Fig. 28. Sinovită tuberculoasă (de remarcat necroza cazeoasă, cu epitelioide și celule gigante la periferia sa, precum și infiltrat limfocitar). Colecția dr. S. Popescu-Micloșanu

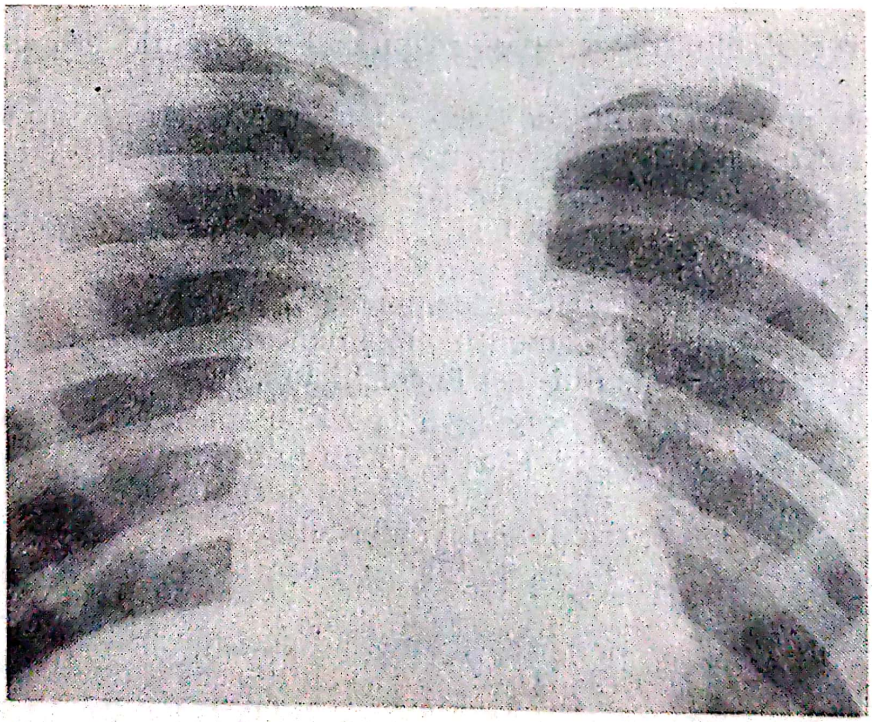


Fig. 29 C.A., 21 ani. Radiografia toracică a unui pacient cu morb Pott cu localizare T 7 (al cărui abces fuziform a determinat inițial confruntarea cu diagnosticul de pericardită)

Scanned with OKEN Scanner

ARTRITA TUBERCULOASĂ

Infecţia sinovio-articulară cu bacilul Koch se produce întotdeauna în mod secundar, după afectarea pulmonară, prin diseminarea hematogenă. Factorii favorizanţi ai artritei tuberculoase la bacilarii cronici sînt : alcoolismul, diabetul, tratamentul imunodepresor şi corticoterapia incorect aplicate, boli consumptive, traumatisme şi intervenţii medico-chirurgicale articulare locale.

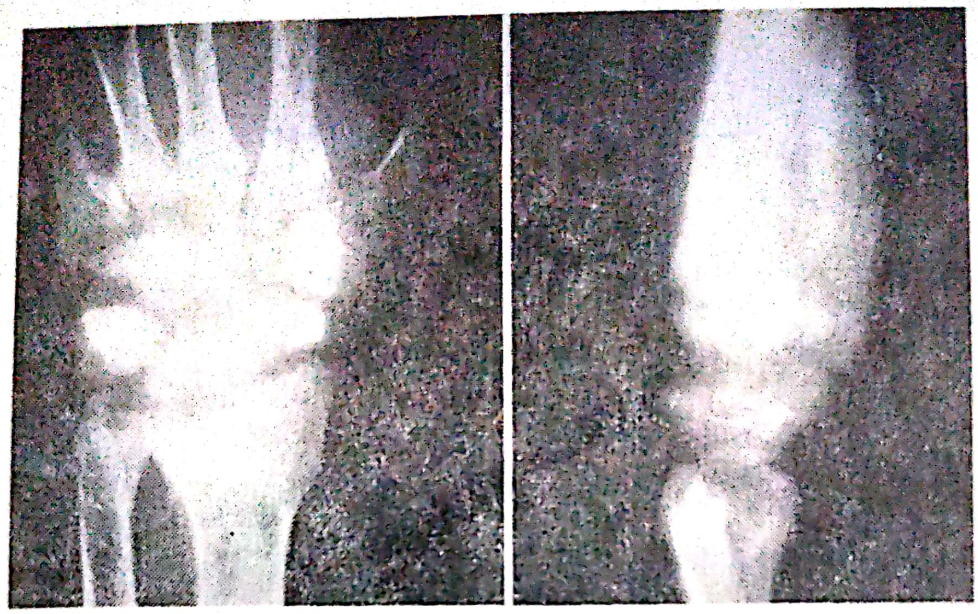
Aproximativ 1% din pacienţii cu tuberculoză pulmonară fac artrite tuberculoase : 50% osteoartrite vertebrale, 30% artrite de şold sau genunchi şi 20% artrite ale altor articulaţii (Davidson — 1970).

În vreme ce afectările vertebrale şi coxofemurale sînt mai frecvente la copii, gonartrita tuberculoasă este specifică adultului tînăr.

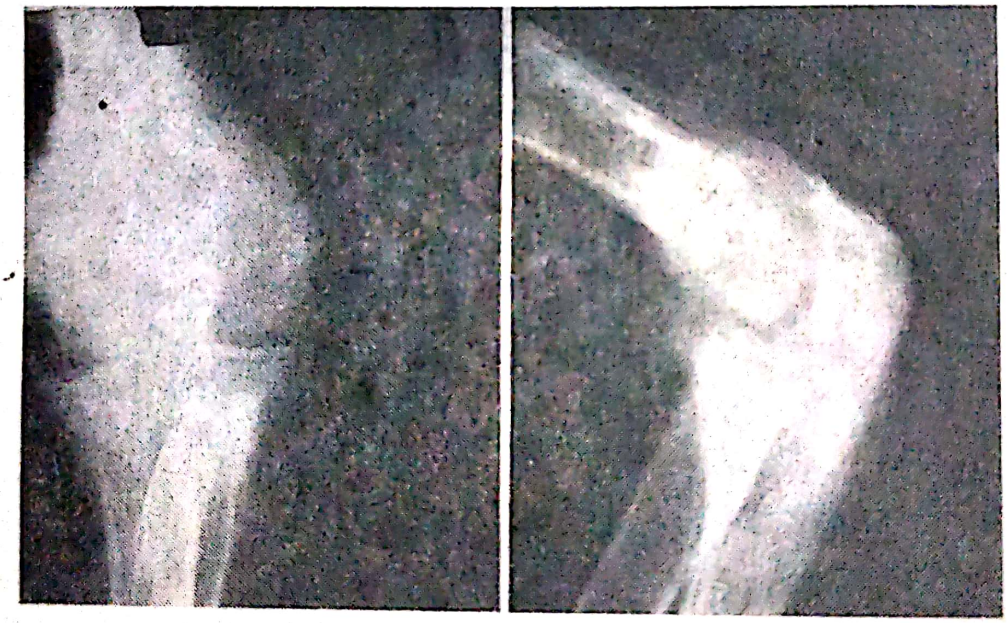
Histopatogenic, infectarea articulară se face fie dinspre sinovie (sinovita granulomatoasă distrugînd piogenic cartilajul articular şi osul), fie dinspre os (osteomielita tuberculoasă fiind prezentă în vecinătatea articulaţiei).

Fig. 30. C.A., 21 ani. Radiografia coloanei dorsale la acelaşi caz se evidenţiază abcesul fuziform şi „caria" osoasă de la T 7

Fig. 31. D.M., 21 ani. Carpită tuberculoasă.



a



b

Fig. 32. B.G., 21 ani. Tuberculoză articulară cu dublă afectare : carpită stîngă și cot stîng

Abcesul vertebral (Pott) fuzează în planurile moi perivertebrale mărginite de fascii, pînă în psoas. Deformarea cuneiformă a vertebrelor determină cifoza dorsală tipică, din fericire în ultimii ani mai rară.

La un pacient cu antecedente bacilare personale sau heredo-colaterale gonartrita tuberculoasă se instalează insidios, pe fondul afectării stării generale (subfebrilitate, astenie, paloare, transpirații, inapetență).

Scanned with OKEN Scanner

În faza de stare articulaţia este tumefiată, dureroasă, cu impotenţă funcţională, cu contractură musculară periarticulară, semnele de inflamaţie locală fiind de intensitate medie.

Se pot palpa adenopatii satelite.

În stadiile foarte avansate, la bolnavi netrataţi, apare abcesul rece.

Diagnosticul se bazează pe elementele clinico-anamnestice enunţate, la care se adaugă : intradermoreacţia la tuberculină (hiperergică), aspectul lichidului sinovial (glucoza absentă sau foarte scăzută, celularitatea globală peste 10 000 elemente/mm^3, neutrofilia şi creşterea notabilă a procentului mononuclearelor, evidenţierea directă a bacilului Koch acidoalcoolo-rezistent în frotiu direct), culturile pe medii selective (Lövenstein) sau inoculările la cobai, biopsia sinovială (culturi din ţesutul sinovial sau evidenţierea granulomului tuberculos) şi radiografia articulară (osteoporoza, tumefierea părţilor moi cu aspect global „înceţoşat" al întregii articulaţii, eroziunile interliniei cartilaginoase, eroziunile osoase corticale).

Evidenţierea bacilului Koch în frotiu sinovial sau prin culturi ori inoculare la cobai este patognomonică pentru dovedirea etiologiei artritei. Rareori sîntem nevoiţi să folosim pentru diagnostic testul terapeutic al răspunsului specific la tuberculostatice.

Tratamentul artritei tuberculoase este medico-chirurgical complex şi obligă la îngrijirea pacientului în servicii specializate, urmărindu-se tratarea concomitentă a tuturor sediilor infecţiei bacilare. În fazele incipiente, tratamentul chimioterapic este suficient. Orientările terapeutice actuale propun schema de asocieri terapeutice cu patru tuberculostatice majore, de obicei : hidrazida izonicotinică, streptomicina, rifampicina şi etambutolul.

Bolnavul este supravegheat pentru evitarea efectelor secundare ale medicaţiei tuberculostatice, îndelung utilizate (la schema iniţială 3-6 luni, urmată de HIN, 1-2 ani).

În faza acută a artritei repausul articular se asigură cu mijloace ortopedice (imobilizare), favorizînd astfel, alături de helioterapie, procesul de vindecare.

Recuperarea motorie a articulaţiei se face după normalizarea „biologică" a procesului tuberculos, avîndu-se în vedere şi combaterea osteoporozei importante.

Artrita tuberculoasă surprinsă în stadii avansate presupune adăugarea procedeelor chirurgicale la chimioterapia antituberculoasă, la sinovectomia totală, la debridarea şi eliminarea necrozelor cazeoase, la rezecţiile osoase limitate, la artrodozele, la artroplastiile (după „stingerea" infecţiei tuberculoase).

După vindecare bolnavul nu trebuie abandonat, deoarece boala are tendinţa la recidive, prin „reîncălzirea" procesului tuberculos articular sau activarea unor germeni cuprinşi în leziunile cicatriceale pulmonare, urmată de afectarea altor articulaţii.

Scanned with OKEN Scanner

BOLILE DE COLAGEN CU MANIFESTĂRI REUMATISMALE

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Lupusul eritematos sistemic (L.E.S.) este o boală generală inflamatorie cronică cu polimorfism clinic accentuat, afectînd îndeosebi pielea, seroasele, articulaţiile, rinichii şi sîngele, la care se asociază numeroase modificări biologice disimune. Termenul „lupus" a fost introdus în medicină de Paracelsus. În 1829 Biett diferenţiază lupusul eritematos centrifug de cel tuberculos, iar în 1850, Cazenave deosebeşte la lupusul eritematos, forme dermatologice şi forme sistemice grave. La descrierea bolii lupice contribuie Kaposi, Hebra, Hutchinson, Besnier, Osler, Libmann şi Sachs (endocardita lupică), Baehr, Klemperer şi Schierin („wire loop").

În 1940 Klemperer propune importantul concept de boală de colagen, incluzînd lupusul eritematos sistemic drept cap de serie.

În 1948 Hargaves descrie fenomenul LE, de la care pleacă apoi studiile imunologice amănunţite ale bolii. În sfîrşit, ultimii ani aduc, în etiologia lupusului eritematos sistemic, dovezi directe şi indirecte în favoarea ipotezei infecţios-virale.

EPIDEMIOLOGIE

Boala nu este frecventă. De exemplu, în S.U.A. ea apare la 75,4 cazuri dintr-un milion de cetăţeni de culoare neagră (Siegel — 1970), cu predominenţă netă pentru femei (8-9 femei la 1 bărbat, Godeau — 1976). În Franţa se citează cazuri mai frecvente la cetăţeni de origine antileză.

L.E.S. este o boală specifică femeilor tinere. Vîrsta medie a pacientelor se află între 10 şi 40 de ani. Frecvenţa bolii creşte în familiile lupicilor, la gemenii univitelini şi la pacienţi cu alte boli autoimune.

Scanned with OKEN Scanner

Odată cu remarcarea sindroamelor lupice yatrogene se ia în discuţie existenţa unui „teren lupic" caracterizat prin sensibilitate la radiaţia ultravioletă şi la unele droguri (penicilină, hidralazină ş.a.) şi marcat de semnalarea unei gene (G.m.a.) găsită în asociere cu boala lupică.

Sarcina agravează boala.

Lupusul eritematos sistemic este cu atît mai sever cu cît afectează vîrste foarte tinere.

ETIOLOGIE-PATOGENIE

Cauza apariţiei acestei boli nu se cunoaşte. Ipotezele care încearcă să suplinească această lacună se îndreaptă în prezent către două idei principale : origine virală sau boală autoimună.

Originea virală a lupusului eritematos sistemic a fost sugerată de aspectul „infecţios" al debutului şi puseelor evolutive ale bolii şi este susţinută de evidenţierea, în microscopia electronică a unor structuri cu caracter viral (nucleocapside) în glomeruli, piele şi sinovială (Gyorkey — 1973). Alţi autori au fotografiat structuri amintind paramyxovirusuri. Ca argumente indirecte, în lupusul eritematos sistemic au fost evidenţiaţi anticorpi anti-ARN-bicatenar viral.

Boala spontană a şoriceilor N.Z.B. şi a hibrizilor F_1 (N.Z.B./N.Z.W.) care seamănă surprinzător de mult clinic, histologic (leziuni renale mai severe la femele) şi biologic (anticorpi antileucocitari, anti-eritrocitari, anti-limfocitari, anti-nucleari şi crioglobuline) cu L.E.S. uman este foarte probabil rezultatul unei infecţii cronice virale la o specie cu susceptibilitate crescută la infecţii (Lambert — 1968).

Originea imunopatologică a bolii a fost emisă ca ipoteză în condiţiile dezvoltării investigaţiilor imunologice, care au descoperit, la bolnavii cu lupus eritematos sistemic o populaţie numeroasă de anticorpi cu funcţii variate, complexe imune tisulare, consumul complementului seric şi dezordini în funcţiile limfocitelor T.

Plecînd de la analizarea structurilor dense amorfe din leziunile renale ale bolnavilor cu L.E.S., în care s-au evidenţiat Ig.G, Ig.M, fibrinogen şi componente ale complementului, numeroşi autori s-au ocupat de studiul dezordinilor imunologice care pot explica originea şi progresia bolii. Au fost evidenţiate astfel de „depozite", cuprinzînd structuri imunologice şi în piele, sinovială, vase, splină, ficat, plămîn, ceea ce a determinat fundamentarea conceptului privind rolul complexelor imune în patogenia lupusului sistemic. Prezenţa acestor complexe imune presupune existenţa unei stări de hiperreactivitate în sistemul B limfocitar.

Studiul relaţiilor între limfocitul B secretor şi limfocitul T supresor a permis descoperirea unui deficit imun în privinţa funcţiei supresoare a limfocitului T_s, care în mod normal ar fi trebuit să anuleze secreţia

excesivă a anticorpilor de către limfocitul B. Acest deficit al populației limfocitare T (clona T_s) este urmat de apariția stării de hipersensibilitate umorală și celulară, în cadrul balanței imune. Limfocitul B secretă o populație numeroasă de anticorpi împotriva structurilor proprii care au devenit autoantigene (nuclei celulari, Ig.G alterate), antigene nou eliberate (prin traume, infecții virale, radiații ionizante) sau antigene față de care organismul este hiperreactiv (membrana eritrocitară).

Formate în circulația sanguină, complexele imune fixează și activează complementul, cele de talie mai mare (Ig.M) sau cele cu exces de antigen fiind mai patogene. Aderarea complexelor imune la peretele vascular se face prin activitatea unui factor, P.A.F. *(platelet activating factor)* eliberat de bazofile. Acest factor activează trombocitele, care aderă împreună cu complexele imune la endoteliu, declanșîndu-se astfel concomitent inflamația complementară și coagularea intravasculară locală. În continuare, după efectul chimiotactic al componentelor complementului apare inflamația enzimatică cu consecințele sale distructive tisulare.

Sistemul T limfocitar este sever afectat. Deficitul imun al limfocitelor T supresoare, hiperreactivitatea limfocitelor K activate la antigene nucleare, descrierea anticorpilor antilimfocitari (dirijați selectiv antilimfocitic T) sau a excesului seric de limfocitotoxine, la care se adaugă deficitul de C_1q, C_2 și C_4 (de remarcat că ultimul nu pare a fi secundar bolii) conturează un tablou particular al anomaliilor acestui sistem în L.E.S.

La patogenia bolii participă adiacent factori genetici (mai repede familiari), endocrini (castrarea șoarecilor femele N.Z.B. produce ameliorare, iar sarcina agravează boala în clinica umană) și de inducție (fizici — radiația ultravioletă și medicamentoși).

Cele două ipoteze principale privind etiologia L.E.S. pot fi însă reunite.

Infecția cu un virus „cronic“ tolerată de un organism cu teren imunologic particular determină fie modificarea genomului limfocitar cu consecințele imunologice anterior notate, fie, eliberarea unor autoantigene, în primul rînd nucleare, față de care sistemul B limfocitar secretă autoanticorpi. Acești autoanticorpi încorporați în complexe imune activatoare de complement se depun în vasele mici ale organelor bogat vascularizate și declanșează local inflamația enzimatică urmată de lezarea membranelor bazale și a țesutului conjunctiv.

MORFOPATOLOGIE

În cazurile, foarte rare, de lupus fulminant, leziunea cea mai precoce evidențiată este „corpul hematoxilinic“ — o masă relativ rotundă de material omogen avînd natură nucleară, care se colorează în roz cu hemotoxilină și este morfologic și histochimic identic cu incluziunea

din celula LE. Studiul său imunologic a descoperit material nuclear, anticorpi anti-A.D.N. (Ig.G), fibrinoid şi componente ale complementului. În aceste stadii precoce s-au mai depistat morfologic vasculită severă necrozantă, focare de necroză fibrinoidă în pereţii vaselor şi în ţesuturi.

Histopatogenic corpii hematoxilinici sînt expresia prezenţei în circulaţie şi în ţesuturi a complexelor imune cuprinzînd antigenul nuclear şi autoanticorpii antinucleari, iar necroza fibrinoidă este rezultatul declanşării locale a inflamaţiei enzimatile prin filiera complexă imuno-complement-neutrofile-enzime proteolitice lizozomale.

Principalele leziuni morfologice se găsesc în piele, splină, rinichi, sinovială, unele avind caractere particulare, care servesc foarte mult diagnosticului (ne vom ocupa aici mai mult de aspectele histologice, cele macroscopice urmînd a fi prezentate la capitolul simptomatologie).

Pielea prezintă microscopic — în cadrul eritemului scuamos — următoarele leziuni epidermice şi dermice specifice : hipercheratoză ortocheratozică, atrofia corpilor mucoşi Malpighi, alterarea stratului bazal epidermic (atrofia sau acantoza stratului sinos), edem dermic, remanieri elastozice ale fibrelor de colagen, infiltrate limfocitare, necroze fibrinoide, depozite imunologice cu Ig.G, complement şi fibrinoid, structuri tubulo-reticulare amintind paramixovirusuri.

Rinichii sînt afectaţi frecvent în lupusul eritematos sistemic (histologic 60% din pacienţi — Méry), semnînd severitatea bolii dar, odată cu apariţia posibilităţilor de dializă cronică şi transplant renal, nu şi mortalitatea sa. Nefropatia lupică este predominent glomerulară şi îmbracă patru aspecte histologice : leziuni glomerulare minime, glomerulita proliferativă difuză, glomerulita proliferativă focală şi glomerulita membranală.

Cea mai severă este *glomerulita proliferativă difuză* în care se remarcă reducerea volumului glomerulilor, proliferări celulare mezangiale şi endoteliale difuze, precum şi endocapilare, depozite extramembranoase glomerulare eozinofile, refringente, afectînd neregulat ansele capilare („wire-loop"), depozite dense imune în membranele bazale ale anselor, infiltrat neutrofilic, obliterări ale lumenului capilar cu trombi hialini, focare de necroză fibrinoidă şi corpi hematoxilinici. Leziunile tubulointerstiţiale sînt frecvente, predominînd angeitele necrozante, infiltratele limfocitare-neutrofilice şi necrozele tubulare.

Glomerulita proliferativă focală prezintă aceleaşi leziuni, dar distribuite în arii limitate. Ea se poate transforma în forma difuză.

Glomerulita membranală se caracterizează prin îngroşarea uniformă a pereţilor capilari datorită depozitelor extramembranale (versantul capsular) cuprinzînd Ig.G şi C_3.

În **splină** se remarcă o leziune vasculară caracteristică : fibroza periarterială concentrică a vaselor penicilare (Onion-skin").

Sinoviala este afectată în formele artropatice. Histologic apare tabloul unei sinovite viloase fibroase cu infiltrate limfocitare şi îngroşări ale pereţilor vasculari. Panusul sinovial şi invazia sa erozivă în structurile articulare sînt minore.

Ganglionii limfatici prezintă necroze focale şi proliferări celulare în sinusuri, în contrast cu hiperplazia foliculară observată în poliartrita reumatoidă.

Serozitele pleurale, pericardice, peritoneale nu au din punct de vedere histologic leziuni caracteristice.

Endocardita verucoasă descrisă de Libmann şi Sachs este o descoperire necroptică foarte rară ; ea interesează predominent valva mitrală, care se poate suprainfecta.

Miocardita lupică are aspect histologic de miocardită interstiţială, cu infiltrate şi focare de necroză fibrinoidă.

Celelalte afectări din cadrul lupusului eritematos sistemic ale sistemului nervos, hepatice, oftalmice, pulmonare, sînt consecinţa vasculitei lupice. Boala lupică afectează vasele mici, îndeosebi capilarele, prin depozite endocapilare, necroze în membrana bazală, necroze în pereţii arteriolelor, manşoane de proliferare fibroblastică perivasculară, obliterări de lumen prin coaguli plachetari sau hialini.

Avînd în vedere posibilitatea evidenţierii unor leziuni histologice caracteristice într-o boală cu diagnostic dificil, se recomandă efectuarea sistematică de biopsii cutanate, ganglionare, renale. Aspectele caracteristice sînt : tabloul dermo-epidermitei lupice, fibroza periarterială concentrică splenică („Onion-skin"), ansele glomerulare asemănătoare sîrmei de argint („wire-loop"), corpii hematoxilinici, depozitele dense membranale, incluziile reticulo-tubulare electronomicroscopice amintind de structurile virale.

SIMPTOMATOLOGIE

Boala nu are modificări clinice patognomonice.

Debutul poate îmbrăca trei forme : insidios progresiv, acut fulminant şi printr-o manifestare organică predominantă (uneori singulară).

Debutul insidios progresiv este forma comună. Febra, anorexia, oboseala şi pierderea ponderală preced simptomatologia bolii constituite cu luni şi chiar ani înainte.

Debutul acut fulminant (din fericire rar) survine la fetiţe de 10-15 ani cu erupţie facială caracteristică, febră, sindrom poliartropatic,

Scanned with OKEN Scanner

poliserozită, alterare severă a stării generale. În sfîrşit, unele manifestări clinice constituite singular pot fi forme de debut a lupusului eritematos sistemic : purpura trombopenică idiopatică (aproximativ 30% din aceste purpure evoluează către L.E.S., E. Popescu — 1966), pleurezia serofibrinoasă cu caracter inflamator, glomerulita cu sindrom nefrotic, crizele de epilepsie.

În faza *de stare* manifestările clinice sînt polimorfe, combinate variabil între ele cu alte afecţiuni, realizînd tablouri clinice impresionant de diferite, ceea ce determină dificultăţi în diagnosticul precoce de lupus eritematos sistemic.

Pentru uşurinţa descrierii vom analiza mai jos manifestările clinice pe sisteme şi organe.

Starea generală este întotdeauna afectată de febră, fenomen constant la 80% din cazuri (Godeau — 1976), care cedează numai la corticoterapie. Pacienţii se plîng de fatigabilitate, anorexie.

Pielea prezintă modificări la 71% din pacienţi (Dubois — 1964). Tipică pentru L.E.S. este erupţia facială „in vespertiglio" (în fluture) cu afectarea simetrică a rădăcinii nasului şi pometilor obrajilor. Erupţia eritomates-scuamoasă, uşor indurată, indoloră, cu tentă roz-violacee se poate extinde pe frunte, bărbie, gît, zona cervicală anterioară, evoluînd în stadii diferite şi pusee paralele cu mersul bolii generale. Eritemul periunghial are un caracter particular în lupusul eritematos sistemic.

Pielea este sediul a numeroase alte leziuni mai puţin tipice : lupus discoid (de obicei toracic, periarticular pe membrele superioare), reacţii de fotosensibilizare (*rash*-uri variate), alopecie generalizată sau insulară, păr friabil, uscat, livedo racemosa (purpură şi bule, amintind de eritemul polimorf), echimoze, purpură, fenomen Raynaud, vitiligo.

Mucoasa palatină poate prezenta peteşii urmate de ulceraţii cu caracter aftoid (S. Longhin — 1967). Acestea apar la 10% din bolnavi (Godeau — 1976).

Articulaţiile suferă modificări la 90% din bolnavi (Godeau — 1976). Poliartralgiile fac parte din tabloul clinic al oricărui L.E.S.

Formele clinice sub care întîlnim însă artropatiile lupice sînt :

— poliartrită subacută (amintind-o pe cea reumatoidă, dar evoluînd fără modificări radiologice evidente, fără deformări, anchiloze, dezaxări) ;

— poliartrită acută (simulînd reumatismul articular acut) ;

— poliartrită cronică (care îmbracă la rîndul ei două forme : cea pur sinovială şi cea simulînd poliartrita reumatoidă ; aceasta din urmă este agresivă, conducînd în 5-7 ani la poliartrite grave, mutilante (E. Turcu şi colab. — 1970) ; în aceste forme complementul seric este scăzut şi serveşte diagnosticului diferenţial cu P.R. ;

— monoartrită (de obicei gonartrită) cronică, trenantă, activată în pusee repetate.

Fig. 33. Z.A., 10 ani. Lupus eritematos sistemic cu artropatii mutilante ale extremităților (se remarcă resorbția falangelor distale „în zahăr supt")

În formele de boală care au evoluat îndelungat apar osteonecroze aseptice (cap femural) și resorbții osoase (distale, la degete) fie ca rezultat al vasopatiei lupice, fie ca rezultat al corticoterapiei.

Musculatura striată este afectată frecvent cu polimialgii și astenie musculară, îndeosebi yatrogen, la pacienții supuși unei corticoterapii susținute. Au fost descrise forme clinice miastenice (Gougerot) sau intricări cu miozite în cadrul unor dermatomiozite.

Sîngele prezintă importante modificări, constante și uneori, caracteristice.

Leucopenia apare la toți bolnavii (Godeau) în special pentru limfocite (dintre acestea predomină cele T), iar neutrofilele sînt calitativ hipofuncționale.

Anemia poate fi de tip normocitar, hiposideremică (la 75%) sau de tip hemolitic (5%) cu autoanticorpi antieritrocitari la cald. Asocierea anemiei hemolitice cu purpura trombocitopenică (sindromul Evans) determină suspiciune majoră de lupus eritematos sistemic, fenomenele putînd precede cu 1-2 ani debutul bolii.

Trombocitopenia este imunitară (prin anticorpi antiplachetari) și apare la 15-25% din pacienți.

Sindromul hemoragipar datorat unor anticoagulanți circulanți este relativ frecvent, fiind consecința apariției anticorpilor antifactor VIII, IX, XI. Godeau recomandă investigarea coagulării înaintea efectuării biopsiilor renale sau intervențiilor chirurgicale.

Plămînul, organ bogat în țesut reticulo-histiocitar, participă în lupusul eritematos sistemic cu manifestări multiple. Pleurezia lupică apare la 40% din pacienți îmbrăcînd aspecte de la pleurita simplă (clinic frecătura pleurală) pînă la pleurezia serofibrinoasă cu celule lupice prezente în lichidul pleural cu glicopleurie normală. Parenchimul pulmonar prezintă pneumopatie interstițială de tip colagenotic, complicată uneori cu hemoragie alveolară focală. Datorită deficitului imun și corticoterapiei, bolnavii fac uneori bronhopneumonii severe.

Aparatul cardio-vascular este frecvent afectat în lupusul eritematos sistemic.

Scanned with OKEN Scanner

Pericardita lupică se instalează frust (frecătura pericardică clinic) sau manifest, cu lichid în cantitate variabilă, la 80% din pacienți și este deosebit de corticosensibilă.

Miocardita lupică se evidențiază rar, dar atunci cînd survine este severă, determinînd insuficiență cardiacă ireductibilă.

Endocardita lupică, în forma verucoasă descrisă de Libmann și Sachs se observă rar. Ea afectează valva mitrală și se poate suprainfecta. Este silențioasă clinic, fiind de cele mai multe ori o descoperire necroptică.

Hipertensiunea arterială face parte din tabloul bolii la 25% din pacienți. Atunci cînd nu este secundară glomerulitei lupice, este relativ puțin severă.

Arteriolele pot prezenta necroze parietale importante.

La debutul lupusului eritematos sistemic se citează flebite și tromboflebite superficiale, migratorii.

Sistemul nervos este afectat la 25% din pacienți. Această localizare întunecă prognosticul lupusului eritematos sistemic.

Manifestările *psihice* sînt variabile și însoțesc boala încă de la început : depresiune psihică, agitație, stări confuzionale, anxietate. Acestea survin în pusee reversibile, corticosensibile.

Manifestările *neurologie* sînt însă severe. Se cunosc crize convulsive, epilepsie (uneori temporală, alteori status epilepticus), pareze de nervi cranieni, mielopatie transversă, neuropatii periferice, hemiplegii, cîte o dată tranzitorii, hemoragie cerebrală.

Ochiul prezintă la polul anterior keratoconjunctivită uscată, iar la polul posterior o retinopatie cu depozite floconoase ovoide, sugerînd exudate care au rezultat din degenerarea structurilor axonale retiniene. Aceste leziuni pot conduce la cecitate. Tromboza venei centrale a retinei este un accident ce poate fi întîlnit în lupusul eritematos sistemic. La aceasta se adaugă modificările oculare yatrogene din cursul corticoterapiei și tratamentului cu antipaludice.

Din punctul de vedere clinic, *afectarea renală,* care survine la 50% din pacienți se manifestă prin sindrom urinar (proteinurie, hematurie, cilindrurie), modificările stării clinice fiind la început minore și nespecifice. Glomerulita proliferativă difuză determină însă insuficiență renală cronică, relativ rapid progresivă, spre deosebire de cea focală care menține vreme îndelungată funcția renală normală. Glomerulita membranală are drept corespondent clinic un sindrom nefrotic tipic, bine tolerat ani îndelungați, cu funcție renală bună.

Adenopatia apare la 60% (Godeau) din bolnavi, iar *splenomegalia* la 50% din ei (după alți autori — Șt. Șuteanu — la 20%), fără caractere particulare.

În cadrul vasopatiei lupice *manifestările digestive* sînt : dilatația acută jejunală, ulcerațiile și perforările intestinale, pancreatita edematoasă.

Ficatul participă la boală congestiv nespecific, rareori cu icter hepatocelular. O menţiune aparte trebuie făcută pentru *hepatita lupoidă* care se diferenţiază de hepatita lupică (hepatopatia de însoţire în L.E.S.). Hepatita lupoidă a fost diferenţiată de şcoala australiană (Mc Kay) ca o formă agresivă de hepatită cronică apărînd la femei tinere care asociază clinic poliartralgii şi artrite, biologic hipergamaglobulinemie importantă, celule LE prezente, anticorpi antinucleari, antimitocondrii şi antimusculatură netedă şi histologic degenerări hepato-celulare, infiltrate limfoplasmocitare şi fibroză perilobulară dezvoltînd cu timpul ciroză nodulară. Boala debutează şi progresează ca o afecţiune autoimună. Reynolds comunică recent (1971) cazuri de hepatită lupoidă după consum îndelungat de laxative conţinînd oxifenisatină.

În acest context, boala apare ca o imunopatie în care organul-ţintă este ficatul, evoluînd spre ciroză nodulară.

Uneori, bolnavii cu lupus eritematos sistemic dezvoltă sindrom Sjögren (diminuarea secreţiilor salivare şi lacrimale ducînd la xerostomie şi keratoconjunctivită uscată), dar acest lucru se petrece după ani îndelungaţi de evoluţie la persoane care au depăşit vîrsta de 50 de ani.

INVESTIGAŢII BIOLOGICE

Hematologic se evidenţiază : anemie normocitară, normocromă, hiposidermică (85%) sau anemie hemolitică (5%) cu autoanticorpi la cald, trombocitopenie, leucopenie (sub 4 000/mm^3), creşterea eritrosedimentării (care nu constituie un ghid excelent pentru urmărirea terapiei).

Urinar se notează, la 50% din pacienţi : proteinurie (pînă la cifrele sindromului nefrotic), microhematurii, leuco-cilindrurie.

Investigaţiile *imunologice* depistează perturbări complexe specifice şi nespecifice.

Modificările imunologice specifice sînt :

a. *Factorul lupic* şi *celule lupice*. În prima fază, factorul lupic (Haserick) prezent în serul bolnavilor cu lupus eritematos sistemic se fixează şi acţionează (imunologic ?) asupra nucleelor neutrofilelor circulante determinîndu-le modificări cromatice şi structurale. Rezultă astfel un material nuclear omogen asemănător corpilor hematoxilinici.

În etapa următoare leucocitele intacte se strîng în rozetă în jurul corpului LE, pentru ca, în final, una din ele să-l fagociteze şi să apară astfel celula lupică (un macrofag sau polimorfonuclear cu nucleul împins la periferie de către o uriaşă incluziune citoplasmatică omogenă, de culoare roz, astructurală).

Prezenţa celulelor lupice în sîngele periferic şi măduva hematogenă a bolnavilor cu lupus eritematos sistemic (75-90% din aceştia) nu este

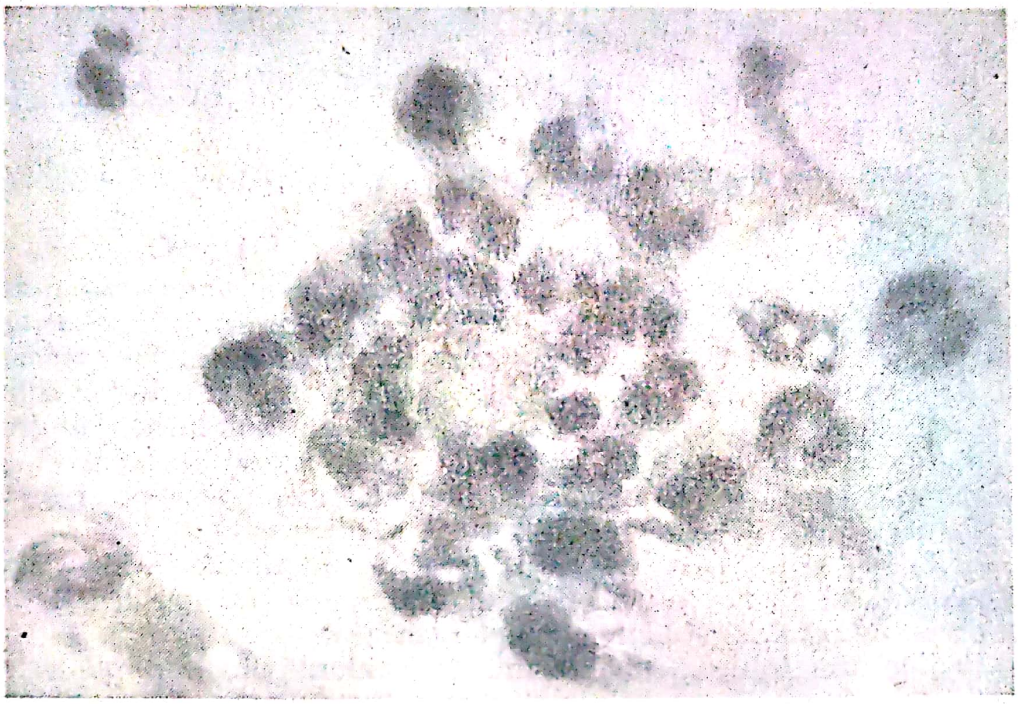


Fig. 34. Celula lupică în stadiul de rozetă

patognomonică bolii lupice, dar procentul mare al acestora este specific L.E.S. (peste 2 pe cîmpul microscopic la măririle mici).

În L.E.S. au fost evidenţiate însă şi alte fenomene de autofagocitoză (eritro şi leucofagocitoză) cu caracter nespecific.

b. *Anticorpii anti-ADN,* evidenţiabili prin imunofluorescenţă indirectă. Fac parte din grupul mai general al anticorpilor antinucleari care erau decelaţi prin imunofluorescenţă şi determinau imagini de tip pestriţ, omogen, nucleolar, floconos şi în fişii.

Anticorpii anti-A.D.N. nativi, descoperiţi prin imunofluorescenţă (test Farr) în complexe A.D.N.-anticorpi anti-A.D.N., sînt intens pozitivi în puseele evolutive şi în formele agresive, asociindu-se cu scăderea complementului seric şi prezenţa crioglobulinelor serice.

c. *Anticorpii antiantigeni nucleari solubili.* Anticorpii anti-S.m. (antigen solubil rezistent la digestia cu R.N.A..-ză şi tripsină, de natură proteică) apar la 30% din cazurile de lupus eritematos sistemic, dar cu o mare specificitate, nefiind semnalaţi în alte boli (Peltier).

Anticorpii antiproteină ribonucleară se întîlnesc în formele benigne de lupus, dar şi în boala mixtă a ţesutului conjunctiv (sindromul Sharp), sclerodermie, poliartrita reumatoidă, sindromul Sjögren.

d. *Anticorpii anti-A.R.N.*

În legătură cu prezenţa lor specifică trebuie subliniat faptul că în vreme ce toate A.R.N. endogene sînt monocatenare, cele virale sînt

bicatenare ; anticorpii anti-A.R.N. decelați în L.E.S. sînt anti-A.R.N. bicatenar !

e. *Anticorpii antilimfocitari* apar la 80% din cazurile de L.E.S., cei antilimfocite T fiind specifici.

f. *Anticorpii antimembrană bazală cutanată* se găsesc la 50% din cazuri.

g. *Anticoagulanții imuni* sînt anti-factori VIII, IX, XI.

h. *Anticorpii care dau reacția Bordet-Wassermann fals pozitivă.*

Modificările imunologice nespecifice sînt : prezența factorilor reumatoizi (la 10—15% din cazuri), prezența crioglobulinelor serice (element de gravitate), hiper-Ig.G în ser, scăderea T limfocitelor din procentul general de limfocite, scăderea complementului în ser, în lichidul pleural, în cel sinovial și în L.C.R. (în puseu scade C_4 apoi C_3 și, în final, complementul total), prezența complexelor imune depuse în vasele mici și anticorpii antieritrocitari (la cald).

În L.E.S. se mai pot investiga biologic lichidul pleural sau sinovial care evidențiază elemente inflamatorii, prezența fenomenului LE, a anticorpilor anti-A.D.N. și scăderea complementului.

Radiografia toracică poate pune în evidență lichidul pleural, pulmonul lupic (uneori cu atelectazii bazale), cardiomegalia pericarditică sau miopatică.

Electrocardiograma decelează modificări ale fazei de repolarizare indicînd fie leziune subepicardică în pericardită, fie leziune-ischemie subendocardică în miocardită, unde se pot întîlni și diverse tulburări de conducere intraventriculară.

În formele neurologice este recomandabil să se practice examenul L.C.R. care depistează factori antinucleari și exclude alte boli, precum și electroencefalograma care indică suferință difuză și nespecifică.

Practicarea sistematică a biopsiilor cutanate, ganglionare și renale servește diagnosticului și aprecierii agresivității bolii.

FORME CLINICE, ASOCIERI, INTRICĂRI

Pentru practician boala lupică sistemică se prezintă în trei forme clinico-evolutive. Ciobanu și colab. (1967) le împarte în benigne, medii și maligne, stabilind drept criterii de diferențiere alterarea stării generale, afectările viscerale cu consecințe importante (rinichi, cord, sistem nervos) și intensitatea semnelor biologice de inflamație sau ale perturbărilor imunologice.

Godeau (1967) le clasifică, după criterii clinice, în lupoeritematoviscerita malignă, lupusul pauci-sau franc- monosimptomatic și formele intermediare.

Elementele clinice care semnează gravitatea bolii (malignitatea sa), angajînd prognosticul, sînt : afectarea renală semnificativă, de tip glomerulită proliferativă difuză, afectarea nervoasă, anemia hemolitică, purpura trombocitopenică, pericardita masivă, miocardita.

Lupusul cutanat este considerat de către toți autorii drept formă clinică atenuată a bolii lupice deoarece, pe de o parte, el se poate transforma în cursul evoluției sale în lupus eritematos sistemic, iar pe de altă parte, la bolnavii cu lupus discoid s-au semnalat poliartralgii, poliserozite pasagere, prezența anticorpilor anti-A.D.N. în ser (la 30%).

Avînd în vedere rolul patogenic și aportul diagnostic deosebit al anticorpilor anti-A.D.N., trebuie să luăm în discuție afecțiunile nelupice care evoluează cu acest stigmat imunologic. Au fost izolate forme de poliartrită reumatoidă cu biologie lupică : 5% din poliartritele reumatoide „clasice" au celule lupice, iar 30% din ele, anticorpi anti-A.D.N., nedenaturat. Aceste particularități determină un comportament clinico-terapeutic aparte, artropatiile sînt rapid dislocante, sărurile de aur sînt tolerate, iar antipaludicele de sinteză au, aici, o indicație majoră.

S-au mai citat prezența anticorpilor antinucleari în sclerodermie, sindromul Sjögren și tiroiditele autoimune.

Privită în acest context hepatita lupoidă constituie o afecțiune hepatică nelupică (imunopatie cu interesare hepatică majoră), dar cu biologie de tip lupic.

În sfîrșit, rudele pacienților cu lupus eritematos sistemic prezintă evident mai frecvent anomalii imunologice (deficit de C_4, celule lupice, anticorpi antinucleari), constituindu-se, la aceste persoane aparent sănătoase „terenul" lupic (diateza lupică Haserick).

Lupusul eritematos sistemic se poate intrica, de cele mai multe ori, cu poliartrită reumatoidă, dar și cu sclerodermia difuză, dermatomiozita, sindromul Sjögren, tiroidita Hashimoto, miastenia gravis.

Sclerodermia poate evolua către forme tipice de L.E.S., realizînd ceea ce am putea numi coalgenoze succesive.

În 1969 Sharp a izolat o afecțiune (pe care a denumit-o *Mixed Connective Tissue Disease)* ce combină semne clinice de sclerodermie (degete), polimiozită și lupus eritematos sistemic cu un semn biologic patognomonic : anticorpi anti-ribonucleoproteine intens evidențiabili. Boala este relativ benignă, socotindu-se că ribonucleoproteinele interferează formarea complexelor A.D.N.-anti-A.D.N. și protejează în acest fel rinichiul.

O problematică aparte o ridică prezența unor medicamente care pot induce stigmate biologice lupice, sindroame clinice de tip lupus-like și chiar boala lupică sistemică.

Important este că boala apare după îndelungata folosință a drogului și dispare progresiv la întreruperea administrării acestuia.

Este posibil ca *lupusul indus yatrogen* să survină numai la pacienți cu un anumit teren disimun.

Scanned with OKEN Scanner

Medicamentele inductoare au fost clasate în : inductoare forte, episodice şi excepţionale.

Inductoare forte sînt : hidralazina, procainamida, difenilhidantoina, izoniazida, acidul nicotinic, D-penicilamina.

Inductoare episodice (sindromul lupic apare ca un accident de hipersensibilizare) sînt : penicilina, sulfamidele, fenilbutazona şi săruri le de aur.

Se citează cazuri rare, de excepţie la : antitiroidiene de sinteză, carbamazepina (Tegretol), clofibrat, fenotiazine, α-metil-D.O.P.A., contraceptivele orale, chinina.

Aproximativ 10% din pacienţii hipertensivi trataţi îndelung cu hidralazină dezvoltă, fără deosebire de sex, un sindrom care poate cuprinde de la poliartralgii şi poliartrite pînă la febră, rash eritematos, pleurezie, hepatosplenomegalie, leucopenie, hipergamaglobulinemie, celule LE prezente şi reacţie Bordet-Wassermann fals pozitivă.

Afectarea renală şi nervoasă este practic absentă. Sindromul clinic se însoţeşte de hipersensibilitate tardivă la hidralazină (test T.T.L. pozitiv), dispare la întreruperea drogului şi reapare prompt la reluarea tratamentului.

La procainamidă se evidenţiază şi anticorpii antinucleari (Molina — la 75% din cazuri — 1969), dar sindromul clinic, deşi cuprinde poliartralgii, polimialgii, febră şi pleurezie, nu presupune afectare renală.

Sindromul biologic lupic apare la 50% din pacienţii trataţi cu procainamidă sau cu D-penicilamină (Kahn — 1976).

Deşi unii autori (Kahn, A.R.A.) consideră că în cursul bolii lupice administrarea acestor droguri nu agravează evoluţia bolii noi apreciem prudentă abţinerea de la astfel de medicamente la bolnavi cu L.E.S. declarat sau la rudele acestora.

DIAGNOSTIC POZITIV

L.E.S. trebuie suspicionat ori de cîte ori la o femeie tînără survine un sindrom febril de origine nedeterminată (febră rezistentă la antitermice şi antibiotice), poliartrită cu caracter subacut, pleurezie inflamatorie sau, mai evident, poliserozită, fotosensibilizare sau erupţii cutanate eritematoase, purpură trombocitopenică, sindrom urinar de tip nefrotic impur, flebite migratorii, miastenie sau tulburări neuropsihice greu clasabile.

Raţionamentul clinic pleacă de la etapa confirmării unei stări inflamatorii prin V.S.H., fibrinogenemie, α_2 şi gamaglobulinemie, anemie de tip inflamator (normocitară, hiposideremică). Leucopenia, scăderea complementului seric şi reacţia Bordet-Wassermann fals pozitivă îndrumă diagnosticul către L.E.S. Originea lupică a inflamaţiei este confirmată de prezenţa anticorpilor anti-A.D.N. nativ în titru mare, a

celulelor lupice și a leziunilor histologice caracteristice în biopsia cutanată, ganglionară sau renală.

Avînd în vedere polimorfismul clinic deosebit al bolii, s-a încercat elaborarea unor criterii de diagnostic, din care vom reda două scheme.

În 1967, preluînd de la autorii anglosaxoni criteriile de recunoaștere a bolii lupice, V. Ciobanu și Șt. Șuțeanu au publicat, modificate, următoarele criterii :

I. Criteriu obligator (O) : V.S.H. peste 20 mm la prima oră.

II. Criterii majore (M) :

1. Erupție cutanată compatibilă cu boala lupică.
2. Leucopenie.
3. Demonstrarea prezenței factorului LE în ser (celule LE).
4. Corpi hematoxilinici la examenele histologice.

III. Criterii minore (m) :

1. Artralgii sau exudate articulare.
2. Serozită.
3. Febră peste 37,2°C prezentă de două ori în 24 ore.
4. Proteinurie.
5. Anticorpi anti-A.D.N., antinucleoproteine, antihistonă.
6. Reacția Bordet-Wassermann pozitivă în absența luesului.
7. Titrul complementului seric scăzut.

Diagnosticul sigur de L.E.D. se susține în prezența criteriului obligator plus 3 majore sau două majore și două minore. Diagnosticul probabil presupune formulele : O + 2M, O+ 1M + 2m.

Analizînd sistematic simptoamele și semnele biologice la 696 bolnavi, A.R.A. a stabilit, în 1971, 14 criterii de diagnostic ale lupusului eritematos sistemic (Cohen — 1971).

CRITERII PENTRU DIAGNOSTICAREA LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC (A.R.A. — 1971)

1. Eritem facial (difuz, în fluture, unilateral).
2. Lupus discoid (placard eritematos cu scuame keratice aderente, apărut oriunde pe corp).
3. Fenomen Raynaud.
4. Alopecie (recentă, semnalată sau observată).
5. Fotosensibilitate cutanată.
6. Ulcerații orale sau nasofaringeale.
7. Artrite fără deformări.
8. Celule lupice (celule LE, două sau mai multe văzute o singură dată sau o celulă LE văzută la două examinări).

Scanned with OKEN Scanner

9. Test fals pozitiv cronic pentru lues (după excluderea infecției luetice).

10. Proteinurie importantă crescînd peste 3,5 g/zi.

11. Cilindrurie (cilindri hematici, granulari, tubulari, micști).

12. Pleurită (pleurezie) singură sau asociată cu pericardită.

13. Psihoze singulare sau asociate cu convulsii (în absența antecedentelor psihopatice sau a uremiei).

14. Unul sau mai multe din semnele biologice : anemie hemolitică, leucopenie sub 4 000/mm^3 (la două sau mai multe numărători), trombocitopenie sub 100 000/mm^3.

Pentru diagnosticul pozitiv este necesară prezența a cel puțin 4 criterii, la care trebuie să adăugăm aproape obligator evidențierea anticorpilor anti-A.D.N. în ser și scăderea complementului seric (Davis — 1974).

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

În orice stare febrilă survenită la o femeie tînără posibilitatea lupusului eritematos sistemic este necesar să fie luată în discuție. S-au citat confuzii cu : septicemia, tuberculoza pulmonară, reumatismul articular acut ș.a.

Adevăratele probleme de diagnostic diferențial se ridică însă în legătură cu alte colagenoze.

Poliartrita reumatoidă se poate exclude în cazul prezenței erupției faciale tipice lupice, a celulelor LE într-o mare concentrație, a anticorpilor anti-A.D.N. nativi, la titruri mari, a scăderii complementului seric cu complement sinovial, de asemenea, scăzut.

Leucopenia și afectarea renală de tip sindrom nefrotic impur sînt semne puțin obișnuite în P.R. Biopsia sinovială și — eventual — renală poate tranșa diagnosticul diferențial în formele dificile. Pentru formele intricate există nuanțări terapeutice.

Sindromul Sharp (boală mixtă a țesutului conjunctiv) nu are predominență netă de sex, evoluează benign, fără afectare renală. În serul pacienților se evidențiază anticorpi antiribonucleoproteină la titruri mari. Clinic se asociază semne de sclerodermie și dermatomiozită. Este corticosensibil.

Dermatomiozita poate fi exclusă, practic numai prin dozarea creatinei sanguine și urinare, precum și pe baza electromiogramei și biopsiei musculare.

Hepatita cronică agresivă cu celule LE prezente în ser se diferențiază de boala lupică sistemică pe baza absenței erupțiilor cutanate specifice, hipersideremiei (absentă în L.E.S.), prezenței autoanticorpilor antimitocondriali și antifibră musculară netedă (absenți în L.E.S.), aspectului histologic al ficatului prelevat bioptic.

Scanned with OKEN Scanner

EVOLUȚIE, PROGNOSTIC

În ce privește supraviețuirea, pe loturi largi de bolnavi s-a apreciat (Godeau — 1976) că 75% din pacienți supraviețuiesc 5 ani de la diagnostic. După 15 ani mai sînt în viață 50% din ei.

Progresele făcute în direcția diagnosticului precoce, a raționalizării terapiei și controlului mai riguros al efectelor yatrogene ale corticoterapiei și imunodepresoarelor, precum și posibilitatea hemodializei cronice și transplantului renal au ameliorat prognosticul „quo ad vitam".

Între cauzele de mortalitate figurează astfel alături de insuficiența renală și miocardiopatia, afectările nervoase, septicemiile și ecloziunea unor neoplazii.

Din punct de vedere clinic evoluția bolii este greu previzibilă, iar aprecierea eficacității terapiei, dificil de efectuat, datorită, în primul rînd, existenței remisiunilor spontane frecvente.

TRATAMENT

Îngrijirea unui bolnav cu lupus eritematos sistemic trebuie să plece de la diferențierea formelor clinice agresive de cele moderate, de la faptul că în 40% din cazuri se poate spera într-o remisiune spontană, precum și de la cunoașterea agresivității yatrogene a drogurilor utilizabile.

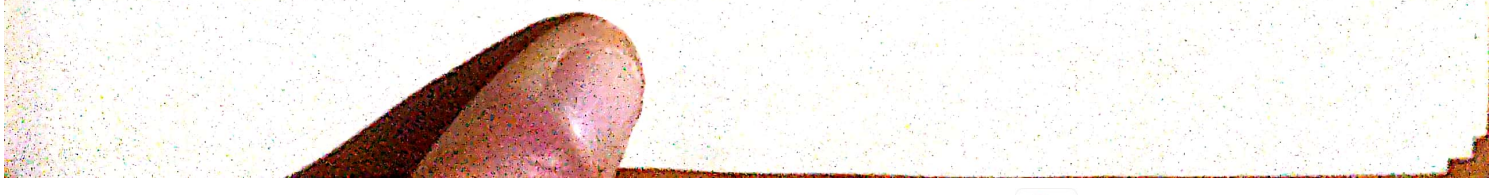
În puseul lupic bolnavul trebuie menținut în repaus, în condiții de spitalizare, cu regim alimentar adecvat febrei și suferinței renale.

Între pusee se recomandă pacientului evitarea expunerii la soare sau radiații ultraviolete, protejarea părților expuse cu creme „solare" (cu metil-antranilat-titanium-dioxid), evitarea sarcinii și a administrării de medicamente inductoare de sindrom lupic (îndeosebi procainamidă, hidralazină, penicilină, fenilbutazonă, săruri de aur, izoniazidă, sulfamide, clofibrat).

Alături de observația clinică, supravegherea terapiei lupusului eritematos sistemic se face cu probe biologice, pe care Dubois (1976) le împarte în foarte utile (hemoglobina sanguină, trombocitele, albuminuria, examenul de urină, clearence-ul la creatinină, ureea), de utilitate îndoielnică (complementul seric) și cu corelație clinică slabă (V.S.H., leucopenia, celulele LE, anticorpii anti-A.D.N., R.B.W, fals pozitiv).

TRATAMENTUL FORMELOR MODERATE DE BOALĂ

Bolnavele care prezintă numai febră, poliserozită, poliatropatie și erupție cutanată, fără modificarea sumarului de urină, fără scăderea clearence-ului la creatinină, fără manifestări neuro-psihice majore sînt con-



Scanned with OKEN Scanner

siderate a avea o formă moderată de boală. În aceste cazuri, Dubois apreciază că nu este necesară corticoterapia.

Pentru formele predominent articulare se recomandă aspirina 3-4 g/zi) în asociație cu antipaludicele de sinteză (400 mg hidroxiclorochin pe zi sub supravegherea hematologică și oftalmologică), timp de 2-3 luni ; antipaludicele se mențin în perioadele de remisiune la 200 mg/zi hidroxiclorochină, timp de 20 zile pe lună.

O altă asociație indicată este indometacina 75-100 mg/zi cu antipaludicele.

Dacă în două săptămîni de tratament nu se remarcă scăderea febrei, ameliorarea artropatiilor și controlul serozitei, se apelează la corticoterapie.

În aceste forme moderate corticoterapia se administrează la doze medii de 40-60 mg/zi prednison (sau echivalente) pînă la remisiunea clinică, după care dozele se scad progresiv în 3-4 săptămîni. Sîntem adepții menținerii corticoterapiei la doze mici de întreținere (în jur de 10 mg prednison/zi) timp de 6 luni, după care sevrarea cortizonică se face numai în caz de normalizare evidentă, clinică și biologică.

Supravegherea permanentă a pacientului, lămurirea sa asupra autocontrolării semnelor cutanate sau articulare, controlul biologic la două luni sînt măsurile necesare depistării precoce a puseelor de activare în boala lupică.

Tratamentul leziunilor cutanate se face cu pomezi conținînd corticoizi (fluocinolon, triamcinolon acetonid ș.a.).

TRATAMENTUL FORMELOR AGRESIVE DE BOALĂ

Așa cum am mai menționat, agresivitatea bolii este semnalată de afectarea renală cu scăderea clearence-ului la creatinină, anemia hemolitică sau anemia normocitară severă, purpura trombocitopenică, afectările nervoase majore, pericardita importantă și miocardiopatia.

Corticoterapia este tratamentul fundamental al acestor forme, în care aspirina și antipaludicele sînt neindicate.

Se începe cu doza de 40 mg prednison administrată de două ori pe zi (80 mg/zi), urcîndu-se săptămînal pînă la cifre foarte mari, utile clinic (se poate ajunge la doze de excepție 500—750 mg prednison/zi — Dubois).

La peste 100 mg/zi, jumătate din doză va fi administrată intravenos sub forma hidrocortizonului hemisuccinat (2 500 mg/zi = 50 mg prednison). Menținerea acestei doze mari poate ajunge la renali pînă la 3-4 luni, urmărindu-se ameliorarea sindromului urinar și creșterea clearence-ului la creatinină.

În aceste situații se recomandă administrarea alternantă a dozelor (doza pe două zile într-o singură zi) cu excepția poliserozitelor severe unde simptoamele revin în 16-24 ore și obligă la administrarea drogului la 12 ore. Se iau măsurile de protecție digestivă, cardiovasculară și meta-

Scanned with OKEN Scanner

bolică (diabet steroid, osteoporoză) enumerate la capitolul corticoterapiei generale.

Aceeași atitudine se recomandă în cazurile cu afectări nervoase, anemie hemolitică sau visceropatii rezistente și severe.

Sub corticoterapie scad constant (Șt. Șuțeanu — 1967) artropatiile, erupția cutanată, adenopatiile, serozitele și febra (la 95%), mai puțin constant afectările hepatosplenice, cardiace și foarte inconstant hipertensiunea arterială și tulburările psihice.

Biologic, cel mai bine influențate sînt leucopenia, V.S.H., testele de inflamație, falsa reacție B.W.; sindromul urinar și anemia par a fi puțin ameliorabile.

Dozele de corticoizi se scad după dispariția febrei, a artropatiilor, creșterea cu 50% a clearence-ului la creatinină, scăderea semnificativă a ureei și creșterea complementului seric (Dubois — 1976). Reducerea se face în trepte de 10% la 4-5 zile pînă la stabilirea, prin tatonare îndelungată, a dozei de întreținere.

Dacă leziunile renale persistă, după un platou de 3 luni cu 60-100 mg prednison/zi autorii anglosaxoni recomandă introducerea ciclofosfamidei la doze crescînde de la 50 mg/zi la 150 mg/zi, cu prudență, sub supraveghere medicală prin spitalizare.

Azatioprina nu a convins și dealtfel ea nu influențează sinteza anticorpilor anti-A.D.N.

Asocierea corticoizi-ciclofosfamidă permite reducerea dozelor de corticosteroizi. Ea se menține între 2 și 6 luni, eficacitatea clinică fiind evidentă (Dubois — 70% rezultate favorabile). După obținerea beneficiului clinico-biologic nu se recomandă folosirea ciclofosfamidei „la întreținere", preferîndu-se corticoterapia pe fondul căreia, în puseele de activare a bolii, se readaugă episodic alchilantul.

În formele predominent renale, cu afectare sistemică redusă și agresivitate viscerală și sanguină mică, s-au încercat, cu rezultate bune, tratamentele patogenice din glomerulitele cu complexe imune.

Astfel, Conte și colab. (1973) au utilizat, ca și I. C. Ion și colab. (1972) heparina în doze intens anticoagulante timp de 30-40 zile (30-40 000 u/zi) cu rezultate foarte bune, atît în ceea ce privește aspectul histologic al leziunilor glomerulare, cît și în ceea ce privește sindromul urinar și complementul seric. După acest moment, utilizarea îndelungată a antiplachetarelor (aspirină, dipiridamol, clofibrat) este justificată.

De asemenea, Conte (și colab.) au utilizat indometacina la doze inițiale de 200 mg/zi, scăzute după 15-20 zile la 150 mg/zi, în asociere cu antipaludicele (hidroxiclorochina 600 mg/zi) obținînd rezultate clinice care-i îndreptățesc să afirme că această asociație reprezintă tratamentul de bază al glomerulitei lupice cu insuficiență renală moderată.

Episodic, îndeosebi la bolnavii aflați sub corticoterapie, se utilizează antibiotice (cu excepția penicilinei și derivatelor sale semisintetice), antifungice, saliuretice netiazidice (spironolactone, triamteren), furosemid (în puseele de acutizare a insuficienței renale cronice), anabolizante,

Scanned with OKEN Scanner

antihipertensive (clonidină), tranchilizante, protectoare digestive (aluminium coloidal, silicat de aluminium, silicat de magneziu), biguanide (în diabetul steroid).

În formele predominent nervoase, cu complicaţii majore (stări confuzionale, status epilepticus, hemiplegii, come), se utilizează corticoizi la doze foarte mari, de preferinţă administraţi endovenos, corticoizi şi alchilanţi administraţi intrarahidian (hidrocortizon hemisuccinat 50 mg şi ciclofosfamidă 10—20 mg în diluţie cu 10 ml ser fiziologic, după evacuarea unei cantităţi corespunzătoare de L.C.R.) şi simptomatice (sedative, corticale, anticonvulsivante nehidantoinice).

Valoarea corticoizilor în tulburările neurologice severe este incertă, deoarece, pe de o parte, există remisiuni spontane imprevizibile, iar pe de altă parte, accidentul neurologic major determină de multe ori decesul în L.E.S.

În formele clinice cu insuficienţă renală în stadiul de retenţie azotată hemodializa cronică şi transplantul renal reprezintă mijloace contemporane de rezolvare a acestor situaţii, asigurîndu-se supravieţuirea pacienţilor.

Perspective noi terapeutice sînt deschise de medicaţia imunostimulantă cu levamisol sau cu „hormon timic", dar utilizarea acestor droguri se află abia în stadiul de prospectare clinică şi verificare pe loturi mari de pacienţi.

SCLERODERMIA DIFUZĂ

Sclerodermia difuză, numită de şcoala anglo-saxonă sclerodermia progresivă sistemică, este o afecţiune generală de tip colagenotic ce cuprinde modificări inflamatorii, fibroase şi degenerative ale ţesutului conjunctiv şi al vaselor din piele, sinovială, esofag, tractul intestinal, cord, plămîn şi rinichi.

Pentru orientarea, deseori dificilă în această afecţiune, vom prelua, modificată, clasificarea sclerodermiilor expusă în 1975 de Fiessinger şi Houset.

CLASIFICAREA SCLERODERMIILOR

A. Sclerodermii generalizate :

I. Sclerodactilie şi sindrom C.R.S.T. * (calcifieri, Raynaud, sclerodactilie, teleangiecrazii).

* Cuprinde şi sindromul Thibierge-Weissenbach

Scanned with OKEN Scanner

II. Acrosclerodermie.

III. Sclerodermie difuză agresivă.

B. Sclerodermii circumscrise (localizate) :

I. În plăci, în benzi, în picături.

II. Nodulare.

C. Pseudosclerodermii :

I. Scleroedemul Buschke (alergic-infecțios).

II. Scleromixedemul.

III. Sindromul Werner (sclerofibroză și cataractă la nou născuți).

Tipul I de sclerodactilie, cu sau fără calcifieri cutanate ori viscerale, are un prognostic în general favorabil (numai 1/4 din bolnavi mor de boala sclerodermică) ; la tipul II prognosticul este mediu (1/2 din pacienți sucombă), iar la tipul III este grav datorită localizărilor viscerale severe.

Din sclerodermiile localizate, cele în plăci (morfee), benzi sau picături se pot generaliza într-un procent de 5%. În schimb cele nodulare evoluează frecvent spre boala generalizată.

Sclerodermia difuză ocupă locul doi în frecvența colagenozelor, aparținîndu-le prin tabloul histologic, evolutivitatea bolii, intricarea cu alte colagenoze și răspunsul terapeutic favorabil la antiinflamatoare și imunodepresoare.

În sclerodermia difuză tipică au fost evidențiați factori reumatoizi, celule LE (Dubois : la 11 din 78 pacienți), anticorpi antinucleari și hipergamaglobulinemie. Clinic, sclerodermia difuză se asociază uneori cu : dermatomiozita (constituind un sindrom relativ frecvent întîlnit — sclerodermatomiozita), cu lupusul eritematos sistemic, cu poliartrita reumatoidă (foarte rar) și cu mai multe colagenoze în cadrul sindromului Sharp (boala mixtă a țesutului conjunctiv). Prezența fenomenului Raynaud la peste 90% din pacienții cu sclerodermie difuză a ridicat problema relațiilor între sclerodermie și boala Raynaud, unii autori (Sharp) considerînd boala Raynaud ca o sclerodermie minimă.

Sclerodermia difuză este individualizată ca boală de sistem, atît față de sclerodermiile circumstante, cît și față de alte colagenoze, deși se cunosc intricările clinice amintite.

ETIOPATOGENIE

Boala afectează predominent femeile (3-4 : 1) aflate la vîrsta medie de 35 ani, cu limite între 25 și 50 de ani.

Se citează ca factori favorizanți : *stress-ul psihic*, expunerea la pulberi silicotice, infecțiile de focar streptococice. Sclerodermia difuză este

Scanned with OKEN Scanner

mai frecventă în familiile sclerodermicilor, la rudele acestora dezvoltîndu-se mai des şi alte colagenoze.

Cauza sclerodermiei nu se cunoaşte.

Bazaţi pe asocierea unor semne clinice (evoluţia bolii în paralel cu anemii hemolitice, cu sindrom Sjögren, cu ciroză biliară de alură primară cu tiroidite Hashimoto) alături de anumite semne biologice (crioglobuline, factori reumatoizi, celule LE, anticorpi antinucleari, anticorpi antifibră musculară netedă), numeroşi autori consideră că sclerodermia difuză se datoreşte unei perturbări imunologice de tip autoimun. La aceste argumente se adaugă dovedirea eficacităţii drogurilor imunodepresoare.

O altă ipoteză etiopatogenică presupune existenţa unui proces primitiv de alterare a metabolismului ţesutului conjunctiv rezultînd în primul rînd o substanţă fundamentală de foarte slabă calitate, cu un „turnover" crescut al glucozaminoglicanilor. Tulburarea menţionată pare să fie mai repede o consecinţă decît o cauză a bolii.

Alterarea metabolismului triptofanului, sclerodermiile experimentale cu serotonină, producţia crescută de serotonină şi efectele favorabile ale derivaţilor de acid lisergic atrag atenţia asupra rolului serotoninei în patogenia bolii, fără însă ca acesta să fie lămurit.

Evidenţierea electronomicroscopică a unor structuri de tip mixoviral (nucleocapside) în dermul şi în unele organe afectate de boală ridică şi aici ipoteza originii virale (virsus „cronic") a inflamaţiei sclerodermice.

Relaţia între manifestările clinice ale vasopatiei (fenomenul Raynaud) şi existenţa leziunilor histologice vasculare a permis avansarea unei ipoteze vascular-vegetative în etiopatogenia sclerodermiei difuze. Este cert că arteriola participă la boală, dar afectarea sa este mai de grabă un mecanism adiacent decît primitiv cauzal. În sfîrşit, calcinoza din unele forme de sclerodermie pare să fie rezultatul coincidenţei cu hiperparatiroidismul (reactiv ?).

MORFOPATOLOGIE

În faza de stare clinică, pielea bolnavului prezintă modificări particulare caracterizate prin epiderm atrofic, cu creşterea procentului de fibre de colagen în comparaţie cu cele de elastină şi reticulină, infiltrat mononuclear în derm, predominent perivascular, focare de necroză fibrinoidă, proliferare fibroblastică cu hialinizarea septurilor alveolare. Modificările cele mai sugestive se produc la nivelul vasului dermic, la joncţiunea arteriovenoasă glomică (Mason). La debutul bolii se remarcă o zonă acelulară ce interesează media şi aria subintimală a arteriolei preglomice, cuprinzînd o substanţă amorfă fără caractere de fibrinoid ; aceasta determină o „angulare" endotelială.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 35. Sclerodermie (epiteliu atrofic, atrofia anexelor cutanate, benzi groase, de neuroformare, colagen în derm)

Aceeaşi leziune de tip degenerare celulară, urmată de apariţia unei substanţe amorfe se remarcă şi în segmentul intermediar arteriolovenos şi în unele vase şi fibre musculare netede ale intestinului subţire (Merlen şi Benoit — 1975). Această leziune particulară a miofibrei arteriolare şi din intestinul subţire pare să fie consecinţa acţiunii unui „factor casant" (virus) evidenţiat în sînge de Emerit, Levy şi Housset, explicîndu-se astfel difuziunea leziunilor tisulare şi fenomenul Raynaud, care poate preceda cu 5-10 ani boala.

Scleroza colagenică a dermului, unde procesul se pare că nu presupune modificări calitative ale fibrelor, ci o înmulţire cantitativă excesivă, se însoţeşte de hialinizare şi fibroza arteriolelor dermice.

Sinoviala suferă la început modificări de tip inflamator, infiltrativ (limfoplasmocitar perivascular), urmate apoi de arii de fibroză, scleroză şi hialinizare vasculară.

Esofagul, la care leziunile apar mai evident în treimea inferioară, prezintă creşterea conţinutului în fibre de colagen în lamina proprie şi

submucoasă, atrofii progresive ale lamei musculare, înlocuită cu timpul de fibroză. Aceleași leziuni la nivelul intestinului subțire determină instalarea unui sindrom de malabsorbție și diverticuloză sacciformă jejunală și ileală caracteristică.

În **plămîn** se dezvoltă progresiv fibroză interstițială și alveolară cu „bloc-alveolo-capilar" care împiedică sever schimbul de gaze. În formele severe de boală se descrie fibroza peribronhică și periarteriolară cu consecințe ventilatorii și hemodinamice importante.

Pleurezia sclerodermică este mai mult o pleurită fibrinoasă.

La pacienții cu sclerodermie difuză carcinomul bronhic sau alveolar se întîlnește cu frecvență crescută.

Cordul suferă fie primar, printr-o miocardiopatie fibroasă interstițială, fie secundar, în cadrul cordului pulmonar cronic care se dezvoltă ca o consecință a fibrozei pulmonare. Pericardita sclerodermică se evidențiază mai frecvent necroptic decît clinic.

Rinichiul prezintă leziuni vasculare importante : hiperplazia intimei arterelor interlobulare, necroze fibrinoide la arteriolele intralobulare, avînd drept urmare apariția unor infarcte mici corticale. Cu timpul aspectul histologic al rinichiului seamănă cu cel din hipertensiunea malignă. Membrana bazală glomerulară cuprinde depozite de fibrinogen care o îngroașă, iar celulele tubulare au semne de degenerescență.

În sclerodermia difuză au fost întîlnite mai frecvent ciroze biliare primare.

SIMPTOMATOLOGIE CLINICĂ

În majoritatea cazurilor debutul bolii se face simțit prin numeroase crize de tip Raynaud care pot precede apariția leziunilor cutanate cu mulți ani (uneori 5-10). După expunerea la frig (atmosferic sau imersia mîinilor în apă rece) pacientul simte o senzație de parestezie (arsură) în degetele mîinilor sau picioarelor urmată de faza „sincopală" — albirea bruscă a tegumentelor degetelor — însoțită de dureri vii locale. După 3-5 minute (alteori 30—60 secunde) apare un edem cianotic-marmorat de asemenea dureros care dispare în 20-30 minute. Cu timpul în pulpele degetelor se remarcă microdepresiuni cicatriceale retractile, datorate microinfarctelor dermice din crizele pelungite.

O treime din sclerodermii debutează prin fenomene articulare, mergînd de la poliartralgii trenante pînă la poliartrite subacute, sensibile la antiinflamatoare.

Scanned with OKEN Scanner

Se mai cunosc ca forme de debut : dermite de fotosensibilizare, miozite inflamatorii (greu de distins de polimiozite), afectări predominent viscerale (sclerodermie difuză fără sclerodermă), esofagiene, pulmonare, cardiace, alterarea progresivă a stării generale.

În faza de *stare clinică* a bolii se asociază în grade diferite leziuni cutanate cu modificări articulare şi viscerale.

Pielea prezintă modificări tipice care orientează diagnosticul. După faza vasomotorie (fenomenul Raynaud) leziunile cutanate sesizabile apar la nivelul tegumentelor degetelor, feţei şi — mai tîrziu — toracelui şi abdomenului. La început pielea se prezintă edematiată, palidă, cu senzaţie de tensiune, fenomen care survine în pusee pasagere. Cu timpul se instalează leziuni tipice : pielea devine atrofică, subţire, aderă strîns la oasele subiacente, pilozitatea dispare, apar tulburări de pigmentare (îndeosebi pe torace, abdomen, faţă) în care alternează zone hiperpigmentate cu zone depigmentate (de tip vitiligo). Faciesul capătă un aspect caracteristic : piele întinsă, fără riduri, cu narinele exprimate, cu gura mică şi pleoape rigide. Aspectul a fost comparat, datorită amimiei, cu expresia feţelor „icoanelor bizantine".

Mîinile prezintă degete efilate, cu tegument subţire, pergamentos, aderent la falange, ulceraţii distale şi modificări trofice importante ale unghiilor.

Trunchiul este strîns într-o „cuirasă" de piele indurată, aderentă la planurile profunde, cu importante tulburări de pigmentare, cu teleangiectazii şi steluţe vasculare. Pilozitatea dispare, iar sudaţia este absentă.

În unele cazuri se palpează noduli subcutanaţi calcifiaţi pe feţele de extensie ale membrelor şi pe pulpele degetelor, realizînd sindromul Thibierge-Weissenbach (sclerodermie, calcifieri subcutanate) sau sindromul C.R.S.T. (calcifieri, Raynaud, sclerodactilie, teleangiectazii) al autorilor americani.

Modificările descrise se instalează în timp îndelungat.

Sistemul osteoarticular este interesat la 60% din cazuri (Saporta — 1975).

Poliartralgiile, fenomene cvasiconstante, survin precoce, cuprind articulaţiile mari, adăugîndu-se episodic şi rapid pasagere crize fluxionare de intensitate mică.

Poliartrita sclerodermică îmbracă însă două aspecte clinice : poliartrita subacută pasageră şi poliartrita cronică. Prima survine în general la debut sau în primele stadii ale bolii, nu se însoţeşte de modificări radiologice şi biopsia sinovială evidenţiază sinovita minimă inflamatorie. Poliartrita cronică sclerodermică survine tardiv, la o treime din pacienţi, în paralel cu afectările viscerale severe. Deşi 40% din bolnavi prezintă factori reumatoizi în ser, poliartrita sclerodermică se diferenţiază de

Scanned with OKEN Scanner

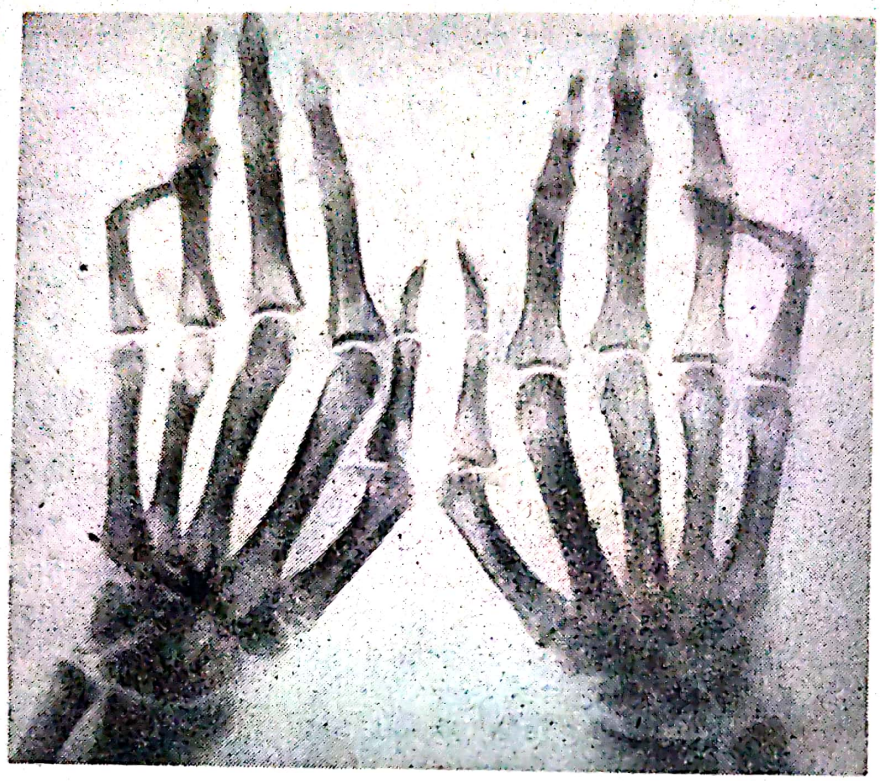


Fig. 36. T.S., 38 ani. Sclerodermie difuză cu acroresorbții osoase falangiene distale și deformare severă a degetelor V

poliartrita reumatoidă prin dureri articulare moderate, afectare radiologică minimă, absența deformărilor grave și aspect histologic sinovial caracteristic (fibroză parcelară, infiltrat și fibroză perivasculară).

Oasele prezintă osteoporoză difuză, localizarea falangiană fiind consecința ischemiei vasopatiei sclerodermice, cu resorbții distale mutilante (resorbția clasică în „zahăr supt").

Musculatura striată suferă la început prin tulburări funcționale (dureri, diminuarea forței musculare), apoi inflamație histologică (asemănătoare cu cea din polimiozită), biochimică (crește titrul enzimelor musculare — creatinfosfokinaza) și electrică (electromiogramă de tip inflamator) pentru ca la sfîrșit, să se instaleze miopatii și fibroze.

Esofagul este afectat la 2/3 din cazuri (Tuffanelli și Winckelmann — 1961). A.R.A. în 1976, apreciază că disfuncțiile esofagiene apar la 90% din pacienți. La început se remarcă disfagia prin diskinezia tubului la nivel superior și refluxul gastroesofagian.

În fazele următoare apar hipotonia și atonia esofagiană realizînd clasica imagine radiologică de „tub de sticlă". În fazele tardive se ivesc complicațiile : esofagite, ulcere peptice cu stenoze esofagiene, megaesofag, brahiesofag.

Stomacul poate prezenta ulcere peptice.

Scanned with OKEN Scanner

Duodenul intestinul jejuno-ileal și **colonul** suferă în cadrul sclerodermiei atît de tulburări funcționale (dureri difuze abdominale, grețuri, diaree, distensie abdominală), cît și de afectări organice : enterită cronică cu diaree prelungită și sindrom de malabsorbție, hipotonie intestinală cu pululație microbiană importantă (ușor dezechilibrată prin tratamentul cu tetracicline), pareze intestinale cu sindroame ocluzive secundare, diverticuloză saociformă colică (dar și jejunală sau ileală).

Uneori (Rodnan — 1962) manifestările digestive intestinale pot preceda scleroderma.

Pulmonul sclerodermic, consecința unei fibroze interstițiale, porialveolare și perivasculare, se caracterizează clinic prin dispnee, tuse, cianoză (prin bloc alveolo-capilar), radiologic prin imagini de fibroză difuză sau nodulară, iar funcțional prin insuficiență respiratorie restrictivă și diminuarea progresivă a capacității de difuziune a gazelor. Clinic, afectarea pulmonară survine la 50% din pacienți (Sackner — 1977). În stadiile avansate apar suprainfecții bronho-pulmonare și se instalează cordul pulmonar cronic.

La pacienții sclerodermici se semnalează mai frecvent cancerul alveolar (Pernod — 1962) și asocierea cu silicoza (Rodnan — 1963).

În sclerodermie **cordul** poate prezenta : 1) miocardiopatia sclerodermică (severă, de tip interstițial, care dezvoltă rapid insuficiența cardiacă stîngă și apoi pe cea globală, precum și tulburări de ritm și conducere, cu risc crescut de moarte subită) ; 2) cordul pulmonar cronic (apare tardiv, după instalarea progresivă a leziunilor pulmonare) ; 3) cordul hipertensiv (consecință a hipertensiunii secundare afectării renale) ; 4) pericardita acută sau subacută (relativ rară, decelabilă mai ales necroptic) ; 5) endocardita fibroasă valvulară (foarte rară).

Rinichii sînt afectați relativ tardiv, dar deosebit de grav, semnînd prognosticul vital al maladiei. Clinic, rinichiul sclerodermic se caracterizează prin hipertensiune forte cu transformare rapidă în hipertensiune malignă, cu insuficiență renală cronică avînd risc mare de acutizare anurică (ischemie corticală acută datorită leziunilor vasculare), sindrom urinar relativ sărac (hematurie, proteinurie mică, cilindrurie) și probe funcționale alterate pentru polul glomerular. Decesul pacienților survine foarte repede din momentul instalării afectării renale, astfel încît sînt autori care au propus binefrectomia urmată de hemodializă cronică și transplant renal (Richardson — 1973).

Se mai cunosc și alte afectări viscerale în sclerodermie : paradontopatii cu alveoliză, keratite uscate, hepatită cronică agresivă, neuropatie senzorială trigeminală. De asemenea, s-au semnalat asocieri ale sclerodermiei difuze cu ciroza biliară primitivă, cu dermatomiozita, cu sindromul Sjögren și cu cancerul pulmonar alveolar.

În lupusul eritematos diseminat și în sindromul Sharp apar manifestări cutanate sclerodermice.

Scanned with OKEN Scanner

INVESTIGAŢII BIOLOGICE ŞI PARACLINICE

Probele biologice de *inflamaţie* sînt inconstant afectate, astfel încît eritrosedimentarea apare normală la 1/3 din cazuri, iar α_2 şi γ-globulinele cresc numai la 25-50% din pacienţi (Merlen şi Benoit — 1975). Hemograma indică anemie normocitară şi — uneori — eozinofilie.

Investigaţiile *imunologice* găsesc factori reumatoizi la 30—40% din cazuri (dar la titruri foarte scăzute), celule : L.E. la 1,3%, creşterea conţinutului global de imunoglobuline în ser (îndeosebi Ig.M), prezenţa anticorpilor anti-nucleari, anti-fibră musculară netedă anti-mitocondriali. Dacă structura şi compoziţia fibrelor de colagen nu apare modificată, iar cea a substanţei fundamentale foarte puţin, eliminarea urinară crescută de *glucozaminoglicani* acizi este specifică (Hardy — 1971).

Biomicroscopia capilarelor din patul unghial descoperă în stadiul de debut bucle capilare rare (terenul vasoischemic Raynaud), filiforme ; în faza de stare buclele capilare rare sînt dilatate, derulate, fragmentate, cu hemoragii şi depozite pigmentare. La nivelul conjunctivei oculare microcirculaţia este săracă, arteriolele şi venulele sînt rigide („în ramuri de copac uscat") cu agregat hematic în lumen („sludge").

Aspectul descris se diferenţiază de tabloul microcirculaţiei din sindromul Raynaud idiopatic.

Cariotipul limfocitar studiat iniţial de Emerit şi Housset (1971) prezintă numeroase anomalii de cromatide (20%) şi de cromozomi (11%). Deşi frecvente, sugerînd sclerodermia încă din faza vasopatiei funcţionale, ele nu au specificitate importantă.

Biopsia cutanată din pulpa digitală, după o tehnică iniţiată de Merlen şi Benoit în 1969, presupune prelevarea unui fragment suficient de profund pentru a interesa regiunea anastomozelor arterio-venoase glomice. Arteriola preglomică prezintă zone acelulare în medie şi în subintimă (cuprinzînd un material amorf nefibrinoid) şi rupturi, endoteliale. În formele avansate se remarcă fibroză perivasculară, rigiditate a capilarelor dermice, scleroză colagenică dermică.

În stadiile tardive biopsia cutanată este inutilă. *Biopsia renală* nu aduce date suplimentare valoroase atunci cînd insuficienţa renală s-a instalat.

Examenele radiologice pot descoperi elemente valoroase pentru diagnostic : fibroză, infiltrate şi chiste pulmonare, hipotonie esofagiană, diverticuloză sacciformă colică, noduli calcificaţi subcutanaţi, resorbţii falangiene distale, cardiomegalie.

DIAGNOSTIC POZITIV

La debut, diagnosticul pozitiv se susţine în baza evidenţierii fenomenului Raynaud (anamnestic sau provocat prin imersia mîinilor în apă

Scanned with OKEN Scanner

rece), modificării clinice a tegumentelor de pe degete și față, biopsiei pulpei degetelor și studierii cariotipului limfocitar.

În formele mai avansate asocierea leziunilor cutanate tipice cu o afectare viscerală (de obicei esofagiană, articulară sau pulmonară) permite susținerea diagnosticului de sclerodermie difuză.

Diagnosticul complicațiilor cardiace (miocardiopatii) și renale (insuficiența renală cronică cu hipertensiune malignă) este facilitat de faptul că acestea survin în etapele avansate ale bolii, cînd leziunile tegumentare sînt tipice.

Unele dificultăți ale diagnosticului pozitiv apar în cazul asocierilor cu dermatomiozita (biopsie musculară, electromiogramă, enzime musculare serice), cu L.E.S. (anticorpi antinucleari, celule LE în titru mare), cu ciroza biliară primitivă (anticorpi anti-fibră musculară netedă și antimitocondriali prezenți în ambele boli) și cu cancerul alveolar pulmonar (radiologic).

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

În formele tipice, cu modificări cutanate și viscerale constituite, diagnosticul nu prezintă dificultăți. Diferențierea sclerodermiei apare necesară în formele monosimptomatice, în fazele de debut sau în formele intricate.

Sindromul Sharp (boala mixtă a țesutului conjunctiv) cuprinde asociate semne clinice de dermatomiozită, sclerodactilie, poliartropatie, boală lupică cu prezența în ser a unor anti-corpi anti-ribonucleoproteine în titru crescut ; boala este în general benignă.

Poliartrita reumatoidă intră în discuția diagnosticului diferențial cu formele predominent artropatice ale sclerodermiei, dar leziunile radiologice modeste, lipsa deformărilor și titrul scăzut de factori reumatoizi, alături de modificările tegumentare, orientează raționamentul clinic.

Sindromul Raynaud idiopatic poate fi diferențiat de fenomenul Raynaud de la debutul sclerodermiei difuze cu ajutorul studiului cariotipului limfocitar, biopsiei cutanate a pulpei digitale, biopsiei mucoasei labiale salivare, anomaliilor imunologice evidențiabile în ser.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Din punct de vedere evolutiv sclerodermia prezintă trei forme clinice :

— sclerodermia acută difuză (malignă) cu afectare viscerală severă și rapid instalată ;

— sclerodermia obișnuită, evoluînd ani îndelungați (50% din pacienți trăiesc peste 13 ani — Freedmann) ;

— sclerodermiile benigne : sindromul C.R.S.T., sclerodactilia.

Scanned with OKEN Scanner

Prognosticul funcțional depinde de gradul de extensie al sclerodermiei : afectarea feței și regiunii bucale, interesarea membrelor și a degetelor. Biologic, unii autori (Freedmann) acordă valoare prognostică cifrelor foarte crescute ale vitezei de sedimentare a hematiilor.

Prognosticul vital este legat de afectările viscerale : pulmonul sclerodermic cu dezvoltarea cordului pulmonar cronic, miocardiopatia sclerodermică, enteropatia cronică cu sindrom de malabsorbție, nefropatia sclerodermică cu hipertensiune arterială malignă, suprainfecțiile pulmonare severe.

Aceste complicații survin în general tardiv, după 5 ani de evoluție. După 10 ani trăiesc 50% din pacienți (Benett — 1971), dar posibilitățile actuale de tratament au crescut acest procent. Bărbatul are un prognostic vital mai sever decît femeia.

TRATAMENT

Pacientului sclerodermic trebuie să-i recomandăm evitarea expunerilor la frig sau radiații ultraviolete, regim alimentar fără condimente, adaptat complicațiilor renale (asodat) sau cardiace ale bolii. Psihoterapia este o măsură absolut necesară, îndeosebi în stadiile incipiente.

În faza *de debut,* cînd predomină fenomenul Raynaud, se utilizează vasodilatatoare de tip α-adrenergoblocante (Hydergine, 20 picături x 3/zi din soluția 1 mg/ml ; Tolazolină, fiole de 10 mg, 1-4 pe zi), de tip rezerpinic (rezerpină 0,5-1 mg în 2,5-3 ml de ser fiziologic intraarterial) sau de tip periferic muscular (xantinol-nicotinat, sadamine — 1 fiolă a 300 mg intramuscular/zi).

La acestea se adaugă grizeofulvină la doza de 750 mg-1 g/zi, cîteva săptămîni (6-8), vitamina E în doze foarte mari (1-1,2 g/zi), timp indefinit (dovedită activă, chiar interesantă în procese patologice cronice diverse) și antipaludice de sinteză (hidroxiclorochin 600, apoi 400 mg/zi).

Sclerodermiile generalizate fără afectări viscerale importante beneficiază de asocierea recomandată în 1973 de David-Chaussé și Texier : griseofulvină, hidroxiclorochin și Synacten retard 1 mg hebdomader. În plus, de acestea, noi utilizăm doze mari de vitamina E (1 g/zi) și tratamente locale cu pomezi conținînd corticoizi heporinoide, hialuronidază (lasonil).

Experimental s-au întrebuințat, cu rezultate încurajatoare, medicații de excepție. Astfel, Degos recomandă în cazurile fără localizări viscerale injecții intramusculare de lipiodol 40% în doze progresive de la 5 la 15 ml bisăptămînal, în cure de 4 săptămîni, cu pauză două luni.

Thiers propune folosirea parenterală a uleiurilor saponificabile de avocado și soia (Piascledine).

Scanned with OKEN Scanner

S-au mai folosit paraaminobenzoatul de potasiu, acidul E-aminocaproic, progesterona, relaxina (hormon ovarian), trimetilcolchicina (Housset — 50 mg/zi, oral, cîteva luni), hidroxiprolina (Jonctum).

În formele totuşi rezistente se utilizează corticoterapia generală la doze medii, evitînd triamcinolonul sau dexametazona (prednisonul 40 mg/zi).

Sclerodermiile difuze cu interesări viscerale beneficiază de corticoterapie la doze mari (60-80 mg prednison pe zi) la care se adaugă D-penicilamina (în doze de 750-1 500 mg/zi cu corectarea cuprului şi supravegherea hematologică şi hepatică) sau alte imunodepresoare. Experienţe favorabile au fost comunicate atît cu azatioprină (Imuran) în doze de întreţinere de 50 mg/zi, 6-8 luni, cît şi cu clorambucil (Leukeran) în doze de întreţinere de 2 mg/zi, asociate corticoterapiei.

În cazul apariţiei nefropatiei sclerodermice, hemodializa cronică şi binefrectomia urmată de transplant renal reprezintă metode de excepţie, cu interes practic limitat.

Enteropatia sclerodermică cu sindrom de malabsorbţie beneficiază de salazopirină 2-6 g/zi (Lamberton — 1970, citat de Şt. Şuţeanu), corticoizi, anabolizante, antibiotice sterilizante de tub digestiv.

Esofagita de reflux se ameliorează prin tratament cu metoclopramidă (Reglan), 10 mg x 3/zi şi antiacide (alucol).

Pneumopatia sclerodermică obligă la corticoterapie în doze mari, antibiotice de protecţie cu spectru larg (Vybramicine, tetracicline), bronhodilatatoare (miofilin).

Simpatectomiile practicate de Leriche au fost practic abandonate în sclerodermie, unde au fost preferate „simpatectomiile“ chimice.

Complexitatea procedeelor terapeutice enunţate nu trebuie să creeze teama de asociaţii medicamentoase. În sclerodermia difuză asocierea metodelor notate pentru lungi perioade de timp reprezintă modalitatea concretă de a ajuta pacientul.

POLIARTERITE NECROZANTE ŞI ALTE VASCULITE COLAGENOTICE

Un grup de sindroame clinice separate se adaugă în prezent poliarteritei nodoase care era studiată singular la capitolul colagenozelor vasculare. Mecanismele imunopatogene comune acestor boli sînt reprezentate în principal de fenomenul de tip Arthus din cadrul hipersensibilităţii de tip 3, care generează inflamaţie în pereţii arteriolelor de calibru mediu şi mic, dar, aşa cum se întîmplă în arterita crosei aortice, şi în

Scanned with OKEN Scanner

trunchiurile arteriale mari. Leziunea comună este inflamația nesupurativă a pereților vasculari, de cele mai multe ori necrozantă.

Din punct de vedere clinic și histopatologic artritele necrozante și vasculitele colagenotice se clasează arbitrar în sindroame bine definite.

FORME DE ARTERITE NECROZANTE ȘI VASCULITE COLAGENOTICE

(modificat după Freedmann — 1971)

1. Arterite colagenotice :
   a. poliarterita nodoasă ;
   b. arterita necrozantă din cursul poliartritei reumatoide ;
   c. arterita în cadrul lupusului eritematos sistemic ;
   d. arterita în cursul sclerodermiei difuze ;
   e. arterita asociată dermatomiozitei.
2. Arterite prin mecanism de hipersensibilizare tip Arthus :
   a. angeita de hipersensibilizare ;
   b. arterita din boala serului ;
   c. purpura anafilactoidă (reumatoidă Hennoch-Schönlein).
3. Arterite cu componente granulomatoase :
   a. angeita granulomatoasă alergică ;
   b. granulomatoza Wegener ;
   c. arterita temporală (Horton) ;
   d. sindromul crosei aortice (Takayashu).
4. Arterita asociată crioglobulinemiei.
5. Arteritele din cadrul reumatismului articular acut.
6. Bolile diverse asociate ocazional cu arterita :
   a. colita ulceroasă ;
   b. hipertensiunea sistemică ;
   c. sindromul Goodpasture (reno-pulmonar) ;
   d. luesul ;
   e. eritemul nodos ;
   f. abuzul de metamfetamină ș.a.

Termenii arterită, angeită, vasculită pot crea unele confuzii, dar noi vom urmări predominent leziunile arteriale.

ETIOPATOGENIE

Cauza directă a arteritelor studiate la acest capitol nu se cunoaște, dar este foarte probabil ca acestea să se datoreze fie unui mecanism imunopatogen de tip 3 (complexe imune toxice) sau de tip 1 (anafilaxie), fie unei infecții virale cu tropism arterial.

Scanned with OKEN Scanner

Intervenţia mecanismelor imunopatogene în etiopatogenia arteritelor colagenotice este susţinută de : asocierea cu alte boli de colagen, prezenţa hipergammaglobulinemiilor policlonale, evidenţierea hipersensibilizării la antigeni externi (sulfonamide, metamfetamine, penicilină, proteine), reducerea complementului seric, eozinofilia şi asocierea fenomenelor de hipersensibilitate bronşică (de tip astmatic). Antigenul extern (chimic, proteic) stimulează probabil „încrucişat" secreţia de anticorpi, generînd complexe cu tropism pentru pereţii vaselor arteriale, unde, fixînd şi activînd complementul seric determină chemotactism leucocitar şi leziuni celulare prin deversare de factori lizozomali.

Arterita necrozantă din cadrul poliartritei reumatoide reprezintă un model tipic de arterită prin complexe imune „toxice" de talie mare (factori reumatoizi de tip Ig.M).

Prezenţa cunoscutelor celule „gigante" din arteritele care interesează trunchiuri vasculare mai mari (Takayashu, Horton) a ridicat suspiciunea infecţiei virale cronice.

Observaţii ulterioare au evidenţiat prezenţa unor poliarterite nodoase asociate unor hepatite subacute cu antigen Australia pozitiv. S-a ridicat astfel problema rolului Ag.Au. (cu structură foarte probabil virală) în etiopatogenia poliarteritei nodoase, care a fost imaginat ca stimulent antigenic pe fondul unei hipersensibilizări medibarteriale. Alţi autori consideră că virusul se cantonează în mezarteriolă şi determină secreţia de anticorpi care aderă la antigenul astfel fixat, declanşîndu-se inflamaţia pe calea complement polinucleare-lizozomi.

Hipertensiunea arterială este considerată ca factor favorizant în determinismul mezarterial al procesului inflamator.

MORFOPATOLOGIE

Poliarterita nodoasă (P.A.N.) interesează arterele musculare de calibru mediu şi respectă în general marile trunchiuri arteriale. Boala interesează segmentar şi nodular colateralele acestor trunchiuri. Evoluţia în pusee succesive determină prezenţa concomitentă a unor leziuni polimorfe, unele cu caracter acut, exudativ, altele cicatriceale.

Dinamica procesului lezional cunoaşte patru faze. La început apare degenerescenţa fibrinoidă a unei porţiuni ce interesează zona internă a mediei, distrugînd, spre intimă, limitanta elastică internă şi obstruind variabil lumenul prin edemul care împinge endoteliul. În faza următoare apare infiltratul inflamator dinspre adventice care cuprinde în jurul focarului de necroză fibrinoidă mari mononucleare (histiocite), uneori limfocite şi cîte o dată polinucleare (clasic eozinofile). După interesarea intimei şi adventicei apare în lumen tromboza şi periarterial o reacţie fibroblastică inflamatorie. În sfîrşit, în ultima fază survine o scleroză

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 37 Poliarterită nodoasă

mutilantă a peretelui arterial care poate determina anevrisme sau endarterită trombozantă.

În rinichi, leziunea obişnuită este o glomerulită cu depozite fibrinoide focale şi marcată îngroşare a capsulei Bowmann.

Cheloul şi colab. (1969) descriu forme de P.A.N. anevrismale interesînd artere viscerale mari, responsabile de accidente hemoragice (ficat, rinichi, pancreas). Formele cu interesare pulmonară exclusivă (boala Kussmaull pulmonară) au determinat studii care au descoperit în bolile cu hipertensiune în mica circulaţie (stenoze mitrale, complex Eisenmenger) leziuni arteriale sugerînd P.A.N.

Arterita reumatoidă îmbracă (după Cheloul şi colab — 1969) trei aspecte histologice : arterită subacută (infiltrat limfoplasmocitar şi histiocitar) a micilor artere musculare, arterită acută necrozantă de tip poliarteritic şi endarterită fibroasă progresivă, formele descrise reprezentînd mai repede grade de intensitate ale procesului imunopatogen.

Angeita de hipersensibilizare (Zeek, Smith şi Weeler) prezintă morfologic : necroză fibrinoidă a intimei (îndeosebi a substanţei fundamentale subendoteliale) care se extinde rapid la întreg peretele, determinînd o reacţie celulară polimorfă, bogată în eozinofile. Nu se ajunge

niciodată la aspect granulomatos. Leziunile interesează arteriolele, venele şi arterele mici, îndeosebi cele intraviscerale (cord, rinichi, intestin, ficat, splină, plămîn).

În această boală leziunile sînt sincrone, imaginile histologice fiind monomorfe. Angeita prin crioglobuline (tipul mixt) prezintă histologic tabloul descris aici.

Angeita granulomatoasă alergică a fost mult timp confundată morfologic cu P.A.N. Boala interesează arterele de calibru mic şi venele (mai puţin intens) prin necroza fibrinoidă a mediei înconjurată de un granulom în care se remarcă macrofage şi celule gigante dispuse radiar. Periarterial apar mici moduli miliari cu centru de necroză fibrinoidă, înconjurat de eozinofile şi mai apoi de epitelioide şi celule gigante. Tabloul histologic general apare deci ca o granulomatoză miliară intra- şi extravasculară.

Arterita temporală Horton (1934) descrisă clinic de Hutchinson (1890) este o panarterită difuză cu celule gigante interesînd arterele de calibru mare şi mijlociu. Leziunile se etajează segmentar cu consecinţe severe hemodinamice, prin tromboză şi reducerea lumenului. Tabloul histologic cuprinde leziuni în toate tunicile arteriale şi în ţesutul con-

Fig. 38. Arterită temporală Horton (se remarcă îngustarea lumenului, îngroşarea intimei, proces granulomatos giganto-celular în medie).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 39. Arterită temporală Horton (detaliu — pentru celulele gigantice)

junctivoadipos periarterial. Intima este îngroşată (scleroză subendotelială uneori fibroasă, alteori granulomatoasă cu neogeneză capilară şi infiltrat limfo-plasmocitar). De ea aderă trombi intraluminali. Media cuprinde un granulom inflamator cu celule gigante, care rupe limitanta elastică internă, printre aceste celule remarcîndu-se şi o altă populaţie de poli- şi mononucleare. În centru se remarcă depozite fibrinoide.

Adventicea suferă un proces de infiltraţie fibroblastică şi limfoplasmocitară realizîndu-se manşoane perivasculare.

În ţesutul conjunctiv periarterial procesul inflamator se extinde prin necroze fibrinoide, scleroză şi infiltrat limfoplasmocitar.

Sindromul crosei aortice (Takayashu — 1908) se caracterizează prin obliterarea precoce a ramurilor principale ale crosei aortice prin proces inflamator granulomatos complicat de tromboze secundare. În adventicea inflamată fibroblastic, domină interesarea vaso-vasorum, care sînt în parte obstruate de o endovascularită obliterantă. Media prezintă necroze

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 40. Arterită temporală Horton — coloraţie Hornowski pentru elastic (se remarcă fragmentarea şi dezorganizarea tunicii elastice)

focale înconjurate de celule epitelioide şi celule gigante şi de un infiltrat limfo-plasmocitar difuz.

Intima pare respectată, dar în mod secundar apar aici tromboze.

Angeita granulomatoasă Wegener (1936) evoluează histologic printr-o fază exudativă (edem subintimal şi medial cu aflux leucocitar şi histiocitar moderat) urmată de necroza parietală parcelară care distruge intima şi media, determinînd un infiltrat leucocitar adventicial (polinucleare, macrofage, celule gigante). În mod constant apar determinări capilare (necroză, granulom infiltrativ pericapilar).

Deşi prezenţa histologică a necrozei fibrinoide înconjurate de infiltratul granulomatos sau difuz la toate formele descrise, creează dificultăţi în separarea sindroamelor de arterite colagenotice, ea reprezintă unul din argumentele unirii acestora într-un capitol comun.

SIMPTOMATOLOGIE CLINICĂ

MANIFESTĂRI CLINICE COMUNE

Toate arteritele reunite în acest capitol prezintă manifestări clinice comune pe care le vom analiza.

Scanned with OKEN Scanner

Boala poate evolua supraacut, acut sau cronic. În complexul simptomatic semnalăm febră de origine necunoscută, afectare renală primară (de tip glomerular sau vascular — infarct), dureri abdominale (severe), mialgii, insuficiență cardiacă, astm bronșic bronhopneumopatic, cronică obstructivă, neuropatii periferice sau leziuni ale sistemului nervos central, cefalee de neinfluențat terapeutic. Hipertensiunea arterială apare ca o consecință a afectării renale. Deseori survin urgențe medico-chirurgicale : hemoragie digestivă superioară (melenă), infarct hepatic, colecistită gangrenoasă, infarct miocardic.

Poliartralgiile apar la toți bolnavii, dar artropatiile se întîlnesc îndeosebi în cazurile de arterite cu celule gigante, de arterite lupice, reumatoide, în purpura reumatoidă Hennoch-Schönlein și arteritele cu mecanism tip boala serului.

MANIFESTĂRI CLINICE PARTICULARE

Poliarterita nodoasă

Interesează de 3-4 ori mai frecvent bărbații, în general tineri, avînd în antecedente infecții respiratorii cronice sau infecții acute cu streptococ hemolitic.

În forma comună debutează insidios, cu *febră* de origină incertă, cu pierdere ponderală, poliartralgii, mialgii. Aproximativ 80% din pacienți (Freedmann — 1971) prezintă *afectare renală*, fie de tip glomerular (proteinurie, hematurie), fie de tip arterial (ischemie, infarcte, hipertensiune arterială).

Semnele *neurologice* atestă o afectare predominent neuropatică periferică (în contrast cu lupusul eritematos sistemic, unde leziunile S.N.C. sînt mai frecvente). *Artralgiile și mialgiile* apar ca simptoame comune, dar artropatiile sugerează mai degrabă poliartrita reumatoidă.

Abdominal pacientul poate prezenta de la semne funcționale (durere, diaree, vomă) pînă la afectări care necesită intervenție chirurgicală (apendicită, pancreatită, colecistită, infarct mezenteric).

Clinic și electrocardiografic apar semne de *ischemie miocardică*, urmate deseori de *insuficiență cardiacă*. O treime din cazuri dezvoltă *pericardită acută* (Freedmann — 1971).

Pielea participă la boală prin noduli subcutanați, erupții purpurice sau fenomen Raynaud.

Probele biologice și paraclinice evidențiază leucocitoză cu neutrofilie și eozinofilie (20% din cazuri), anemie moderată hipocromă, eritrosedimentare foarte accelerată, creșterea nivelului global al imunoglobulinelor serice, prezența globulinelor particulare (macroglobuline, crioglobuline, factori reumatoizi ș.a.).

Sindromul urinar cuprinde proteinurie, hematurie, leucociturie și cilindrurie.

Scanned with OKEN Scanner

Angiografia renală este de mare folos, evidențiind anevrisme arteriale (ca și cea mezenterică). Elemente patologice oferă și electrocardiograma (ischemie difuză miocardică), radiografia toraco-pulmonară, electromiograma. Date ferme pentru diagnostic se obțin prin biopsii seriate din musculatura striată (de obicei mușchii dureroși) sau din nodulii dermici.

Evoluția este imprevizibilă, iar prognosticul sever, fiind grav în cazul afectărilor acute poliviscerale, al afectărilor renale sau de sistem nervos.

Angeita de hipersensibilizare

Boala survine la orice vîrstă, ca un fenomen de hipersensibilizare la agenți medicamentoși sau microbieni, la pacienți care vor dezvolta probabil poliarterita nodoasă clasică.

O manifestare clinică tipică este ischemia acută a extremităților degetelor de la picioare. La ea se adaugă : artralgii, edeme pruriginoase, purpură, febră, scădere ponderală, noduli subcutanați, urticarie, interesare pulmonară, dureri musculare, polinevrită, insuficiență renală acută.

Se cunosc forme supraacute, rapid mortale și forme atenuate, corticosensibile, care cedează la întreruperea administrării drogului cauzator (sulfamide, antibiotice și metamfetamine).

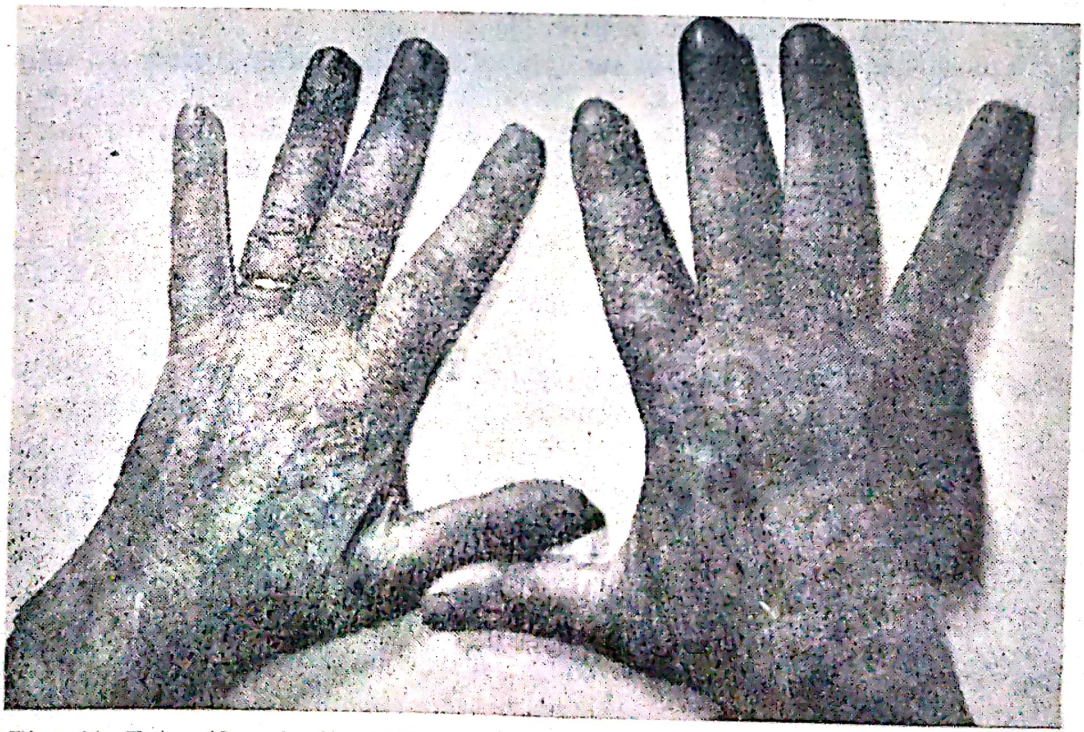


Fig. 41. Z.A., 49 ani. Arterită necrozantă de hipersensibilizare (interesează extremitățile degetelor III și IV de la ambele mîini și degetul II drept de la picior)

Angeita granulomatoasă alergică

Boala este rară, interesează predominent femeile şi se prezintă clinic cu manifestări îndeosebi pulmonare, astm bronşic alergic hipereozinofilic rezistent la tratament, sindrom Löffler. La acestea se adaugă insuficienţă renală, noduli subcutanaţi, purpură, urticarie, polineuropatie periferică.

În seria de 13 pacienţi urmărită de Churg (1951) astmul sever a precedat decesul fulminant prin afectare renală.

Arterita temporală Horton

Menţinerea termenului de arterită temporală poate genera unele ezitări de diagnostic deoarece boala, interesînd întreg teritoriul carotidian, ar beneficia mai mult de definirea sa ca arterită craniană. Arterita Horton afectează vîrstnicii, cu oarecare predominenţă bărbaţii, fără manifestări generale zgomotoase, cu excepţia unei stări subfebrile. Tabloul clinic este dominat de cefalee temporală, tulburări de vedere (scăderea acuităţii unilateral), modificări psihice. La 50% din pacienţi survine, în cazurile tratate tardiv, cecitate prin nevrită ischemică a nervului optic sau ocluzie a arterei centrale a retinei. La palparea arterei temporale se poate descoperi (nu întotdeauna) un cordon fibros dureros, nodular, imobil, cu eritem tegumentar segmentar.

Biopsia de arteră temporală descoperă leziunile tipice de arterită gigantocelulară (fig. 39).

Relaţia polimialgiei reumatice cu arterita temporală este imprecis conturată, dar corticosensibilitatea primei şi corticodependenţa bolii Horton le separă.

Sindromul crosei aortice (boala Takayashu)

Descrisă pentru prima dată de oftalmologul japonez Takayashu (1908), boala afectează predominent femeile tinere printr-un proces inflamator indolor al crosei aortice şi al principalelor ramuri emergente de la acest nivel, de natură necunoscută. În etiologia afecţiunii procesele imunopatologice antivasculare, declanşate probabil de o infecţie cronică (streptococică ?) joacă un rol important.

Boala debutează în general insidios şi nespecific (febră, transpiraţii, pierdere ponderală, poliartralgii), dar uneori printr-una din manifestările ocluzive arteriale (lipsă de puls radial, tulburări vizuale tranzitorii, vertij, angor pectoris).

În faza de stare clinică se asociază în proporţii variabile : ischemie arterială a braţului (claudicaţie de efort, fenomen Raynaud, absenţa pulsului, scăderea indicelui oscilometric), ischemie carotidiană (cefalee, lipo-

Scanned with OKEN Scanner

timii, vertij, tulburări vizuale, scăderea tensiunii centrale a retinei, crize lipotimice sau epileptiforme de efort), ischemie coronariană (angină pectorală de efort, insuficiență ventriculară stg) și semne generale (îndeosebi la femeile foarte tinere) cum sînt febra, poliartralgiile, durerile musculare în centuri.

Afectarea renală este frecventă și constă atît în ischemie renală globală (cu hipertensiune arterială), cît și în unele manifestări glomerulare.

Creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor, a α_2 și β-globulinelor, a Ig.G, Ig.A și Ig.M este comună. Se remarcă ușoară anemie, leucocitoză cu eozinofilie tranzitorie și trombocitoză. În unele cazuri s-au descoperit perturbări imune : anticorpi antinucleari, factori reumatoizi, celule LE, anticorpi antiaortă.

Aortografia depistează reducerea inflamatorie a lumenului crosei aortice și a trunchiurilor emergente. Uneori se remarcă dilatație anevrismală a „rădăcinii" aortei cu insuficiență aortică prin dislocarea valvelor sigmoidiene.

Biopsia arterei temporale poate depista uneori semnele histologice ale arteritei giganto-celulare. Evoluția bolii se face lent progresiv spre complicațiile ischemice majore.

Angeita granulomatoasă Wegener

Boala, descrisă de Wegener în 1936, asociază leziuni granulomatoase ale arterelor căilor aeriene superioare și intrapulmonare, precum și o glomerulită focală. Sînt afectați îndeosebi bărbații tineri și de vîrstă medie.

Clinic, pe lîngă febră, bolnavii prezintă : rinosinuzită cronică supurată rezistentă la tratament, hemoptizii, bronhopneumonii, infiltrate pulmonare, angeită cutanată (noduli, ulcerații), artralgii, artropatii, prostatite, polinevrite, glomerulită intens hematurică și rapid evolutivă spre insuficiență renală în stadiul uremic.

Prognosticul bolii este sever, fiind determinat în primul rînd de afectarea renală, care poate duce la deces în 1-2 ani.

DIAGNOSTICUL POZITIV

Arteriopatiile studiate în acest capitol se suspicionează ori de cîte ori la un tînăr survin nejustificat febră sau o afectare viscerală bizar instalată (de obicei, renală).

Urmărind semnele clinice descrise separat pentru fiecare tip de arterită nu trebuie să uităm că diagnosticul ferm îl putem susține în contextul prezenței sindromului de inflamație biologică (de regulă, intens

Scanned with OKEN Scanner

afectat), a eozinofiliei (inconstantă) și — deosebit de important — a leziunilor histologice evidențiate pe biopsiile de arteră temporală, de mușchi (biopsii profunde) sau de piele (noduli).

Diagnosticul diferențial al arteritelor este — poate — cel mai complex raționament clinic din patologia internă, boala împrumutînd simptoame de la aproape toate bolile. De aceea considerăm inutilă practic enumerarea bolilor cu care facem diagnosticul diferențial, insistînd asupra elementelor de orientare în diagnosticul pozitiv și sugerînd și tehnica clinică a diagnosticului de excludere.

În faza de debut este necesară înlăturarea epidemio-clinică și imunologică a trichinelozei.

TRATAMENT

Nu se cunoaște tratamentul etiologic al arteritelor colagenotice.

În faza acută pacienții vor fi ținuți în repaus la pat, cu regim alimentar adoptat febrei și afectărilor renale sau cardiace.

Se va evita administrarea drogurilor reputat alergizante (sulfamide, peniciline, procaină, aminofenazonă) sau a proteinelor străine (vaccinări, perfuzii de albumine, tratamente cu seruri sau gamaglobuline).

Se recomandă asanarea focarelor infecțioase sub protecție de eritromicină.

Medicația patogenică de prim ordin rămîne corticoterapia la doze mari, administrată precoce (în arterita Horton întîrzierea corticoterapiei poate permite instalarea orbirii definitive).

Dozele zilnice depășesc, în fazele acute, 50 mg /zi prednison. În formele agresive de P.A.N. (polivisceropatie), de angeită de hipersensibilizare, de angeită granulomatoasă alergică, în sindromul Wegener și în arterita Horton dozele pot atinge 80 sau chiar 100 mg prednison/zi. Doza activă se menține în platou 10-20 zile, pînă la remarcarea ameliorării subiective, reducerii semnelor de afectare renală sau nervoasă și micșorarea V.S.H. Scăderea dozelor de corticoizi se face lent, treptat, pînă la o doză de întreținere de 10-15 mg prednison/zi care se menține în majoritatea arteritelor (cu excepția celei prin hipersensibilizare) timp indefinit (minim 3 ani). Deși există teama de agravare a arteritei prin corticoterapie, această modalitate terapeutică rămîne deocamdată singura utilă.

În formele foarte agresive (Wegener) se pot încerca, în asociere cu corticoizii, imunodepresoarele, îndeosebi D-penicilamina. Se cunosc încercări terapeutice cu antipaludice în P.A.N., care au dat rezultate promițătoare (C. G. Dimitriu — 1968).

Complicațiile trombotice beneficiază de anticoagulante, îndeosebi heparina, la doze active de minim 25 000 u.i./zi (pentru sindromul crosei aortei, *Calciparine* subcutanat la întreținere).

Scanned with OKEN Scanner

Nefrectomia urmată de dializa cronică și transplantul renal reprezintă o soluție disperată, de excepție, dar cu interes practic redus.

Intervențiile chirurgicale de urgență impuse de afectările viscerale sînt utile, impunîndu-se o atentă supraveghere medico-chirurgicală a pacienților.

În sfîrșit, în sindromul crosei aortice, care prezintă uneori remisiuni spontane imprevizibile (la 1/3 din paciente), se pot încerca corecții chirurgicale : transplant arterial cu arteră de teflon, by-pass circulator pentru teritoriul carotidian.

Simptomatic se pot folosi : clonidină, sedative, tranchilizante, antalgice, tonicardiace, dipiridamol, alte antiplachetare, saliuretice.

DERMATOMIOZITA ȘI POLIMIOZITELE

Dermatomiozita și polimiozitele sînt boli inflamatorii cronice rare — încadrate între colagenoze — care interesează pielea și/sau mușchii scheletali, predominent la nivelul centurilor, gîtului și faringelui.

În 1966, Pearson clasează aceste boli în șase forme :

1. Polimiozita tipică.
2. Dermatomiozita tipică.
3. Dermatomiozita asociată bolilor neoplazice.
4. Dermatomiozita copiilor.
5. Mioliza acută.
6. Polimiozita asociată sindromului Sjögren.

Freedmann (1971), revizuind clasificarea neurologilor („International Research Group on neuro-muscular Disorders“ — 1968) clasifică dermatomiozitele și polimiozitele în patru forme de boală :

1. *Polimiozita* (35%) : miozită subacută simetrică a membrelor și trunchiului, apărînd la adulți între 30 și 50 de ani ;

2. *Dermatomiozita* (35%) : polimiozita asociată unor leziuni cutanate inflamatorii, afectînd îndeosebi femeile între 20 și 70 ani, cu unele particularități în copilărie ;

3. *Polimiozita* sau *dermatomiozita asociate cu boli de colagen* (10%) : poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, sclerodermia, reumatismul articular acut, sindromul Sjögren ;

4. *Polimiozita* sau *dermatomiozita asociate cu boli neoplazice* (20%) : carcinome pulmonare, mamare, gastrice și genitale feminine.

În clasificarea prezentată se subliniază preponderența leziunilor musculare, astfel încît afectarea cutanată, cunoscută singular ca dermatomiozită, apare ca un subgrup al polimiozitelor.

Scanned with OKEN Scanner

ETIOPATOGENIE

Cauza bolii nu este cunoscută. Observînd asocierea cu alte colagenoze, prezența unor perturbări imunologice nespecifice (factori reumatoizi, anticorpi antinucleari) sau specifice (anticorpi antimusculari) și hipergamaglobulinemia la majoritatea pacienților, principala ipoteză etiopatogenică incriminează procesul imunopatogen de tip autoimun. Whitaker (1972) demonstrează prezența unor depozite de Ig.G, Ig.M și C_3 în vasele mici ale mușchilor scheletali ai pacienților, îndeosebi copii, cu polimiozite sau dermatomiozite. Dawkins și Mastaglia (1973) au demonstrat existența unei stări de hipersensibilitate celulară (tardivă) a sistemului limfocitar al bolnavilor cu poli- și dermatomiozite la antigene musculare, precum și citotoxicitate limfocitară (K) excesivă față de celule musculare în culturi.

Asocierea dermatomiozitei cu boli neoplazice, boala musculară luînd uneori caracter de sindrom preneoplazic, sugerează prezența unor antigene tumorale (virus ?) cu tropism mixt, pentru organul care va dezvolta tumora și pentru mușchiul striat. În sfîrșit, fotografierea unor structuri amintind picornavirusurile în mușchii pacienților (Chon — 1970) sau a unor nucleocapside de tip paramixovirusuri (Norton — 1970) în endoteliocitele vaselor musculare și cutanate reprezintă un argument important în favoarea ipotezei infecțioase (virale).

MORFOPATOLOGIE

Leziunile tipice, care servesc diagnosticului histologic, se găsesc în mușchiul scheletic. Pe aceiași cupă microscopică se remarcă leziuni de vîrste și de intensitate diferite, cu o variabilitate impresionantă. Domină lezarea primară a fibrei musculare : degenerescență de diverse tipuri, necroze, nucleopicnoză.

Infiltratul inflamator cu caracter cronic dispus perivascular și în interstițiu reprezintă un tablou histologic mai puțin caracteristic, putînd fi întîlnit în colagenozele cu afectare musculară asociată. În locul necrozelor, care pot îmbrăca aspecte mergînd pînă la musculoliză apar zone de fibroză, alături de fibre musculare bazofile cu nuclei proeminenți, care sugerează existența unui proces de regenerare.

Pielea prezintă leziuni nespecifice. Epidermul poate fi hiperkeratozic sau atrofic. În schimb, în derm se găsesc : edem, infiltrate celulare mononucleare, alterări ale fibrelor de colagen.

La copii se remarcă un grad important de inflamație parietală a arterelor mici și venelor tractului gastro-intestinal, ce pot duce la obstrucție și ulcerații necrotice.

Scanned with OKEN Scanner

SIMPTOMATOLOGIE CLINICĂ

În vreme ce dermatomiozita este mai frecventă la femei, polimiozitele par să nu mențină această diferențiere.

Pentru populația S.U.A. frecvența bolii este apreciată la 1 caz nou pe an la 280 000 locuitori.

Debutul, ca și evoluția bolii în pusee și remisiuni imprevizibile, este variabil, de la forme severe (polimiozita acută) la forme subacute și cronice.

În mod obișnuit boala debutează insidios cu astenie, stare subfebrilă, dureri musculare cu scăderea forței în membre (îndeosebi centurile), tumefieri musculare dureroase la palpare, erupții tegumentare roz-violacee pe fond edematos (în special fața).

Alte forme de debut sînt : poliartralgiile, fenomenul Raynaud, mioliza acută (foarte rar).

În faza de stare clinică a bolii, în perioadele de activitate, simptoamele principale, analizate în ordinea frecvenței, pot fi grupate în patru sindroame (Braun — 1971), la care se adaugă manifestările viscerale.

Sindromul muscular cuprinde în principal slăbiciunea (astenia) musculară care afectează precoce și constant, în ordinea frecvenței, mușchii centurilor, flexorii gîtului, faringele, mușchii distali ai membrelor. Cu timpul apar dureri musculare, contracturi, tumefieri și atrofii musculare, retracții fibroase. În formele grave se înregistrează disfonie și disfagie prin afectarea fibrelor musculare striate ale faringelui posterior, esofagului superior și laringelui.

Sindromul cutanat cuprinde erupția facială tipică (la 44% din cazuri) cu placarde eritematos-violacee edematiate, dispuse periocular și pe pomeții obrajilor. Asemenea placarde eritematos-edematiate apar periarticular pe mîini, pe umeri, în jurul genunchilor și perimaleolar. După expunerea la soare se observă „rasch'-ul facial caracteristic sau sufuziuni liliachii pe sclera oculară.

Crizele vasomotorii de tip Raynaud apar la 30% din pacienți, iar calcifierile subcutanate amintind de sclerodermie pot fi remarcate în formele avansate ale bolii, îndeosebi la copii.

Sindromul articular cuprinde poliartralgii, poliartrite subacute interesînd articulațiile mici ale membrelor, monoartrite, dar afectarea articulară propriu-zisă este deseori confundată cu modificările cutanate periarticulare.

Sindromul general este reprezentat de febră (evoluînd paralel cu intensitatea fenomenelor musculare), astenie, anorexie, pierdere ponderală.

Boala interesează și o serie de viscere : fibroze pulmonare interstițiale cu dispnee prin instituirea precoce a unui bloc alveolo-capilar, miocardiopatie cronică cu tahicardie, insuficiență ventriculară, tulburări de conducere atrio-ventriculare.

Scanned with OKEN Scanner

La copii apar dureri abdominale, hematemeză și melenă datorate unor ulcerații mucoase care pot ajunge chiar la perforații peritoneale.

Atunci cînd este asociată bolilor neoplazice, boala apare fie ca dermatomiozită acută tipică, fie ca o formă pseudomiastenică gravă a polimiozitei. Exereza tumorii este urmată de ameliorarea evidentă a bolii musculare.

INVESTIGAȚII BIOLOGICE ȘI PARACLINICE

Probele generale de inflamație sînt alterate în fazele acute ale bolii : crește eritrosedimentarea, apare leucocitoza cu neutrofilie, cresc fosfatazele acide serice, survine o hiperlactacidemie. Anemia sugerează mai repede asocierea cu un proces neoplazic.

Relativ specific, dar nu patognomonic, cresc enzimele „musculare" : creatinfosfokinaza serică, aldolaza, transaminazele glutamoxalice și piruvice. Cu ajutorul lor putem urmări evoluția bolii sub tratament.

Mai specifice, sînt creșterile mioglobinemiei și mioglobinuriei, ultima putînd fi responsabilă chiar de episoade de insuficiență renală acută.

Creatina sanguină este crescută, descriindu-se un test de toleranță la creatină (cu valoare practică redusă).

Din punctul de vedere imunologic apar : hipergamaglobulinemie, factori reumatoizi (la 25% din pacienți), anticorpi antinucleari, celule L.E.

Electromiograma înregistrată la nivelul mușchilor proximali ai centurilor evidențiază complexe polifazice în potențialele de acțiune ale unității motorii la activitatea voluntară, fibrilări spontane și salve de potențiale de acțiune de înaltă frecvență repetitive.

Biopsia musculară profundă, efectuată fie la nivelul unei porțiuni inflamate, fie în deltoid sau cvadriceps relevă leziunile histologice care permit confirmarea diagnosticului.

DIAGNOSTIC POZITIV

Plecînd de la alterarea stării generale la un pacient cu slăbiciune musculară predominent în centuri, etapele afirmării diagnosticului sînt : dovedirea stării generale de inflamație (febră, V.S.H., leucocitoză) fără o cauză infecțioasă evidentă ; demonstrarea afectării musculare (tumefieri, atrofii, scăderea forței musculare, electromiograma, creșterea enzimelor „musculare", creșterea creatinei sanguine) ; confirmarea diagnosticului (biopsia musculară) ; căutarea asocierilor morbide cunoscute pentru această boală : neoplaziile (vîrsta peste 50 ani, anemia) sau alte colagenoze. Prezența faciesului dermatomiozitic tipic ușurează diagnosticul pozitiv.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

După excluderea colagenozelor majore, cu o mențiune specială pentru sindromul Sharp (boala mixtă a țesutului conjunctiv), clinicianului îi mai rămîn dificultăți de diferențiere cu :

— trichinoza (eozinofilia importantă, atmosfera epidemiologică, testul intradermic la trichină, biopsia musculară cu peste 1 000 larve pe gramul de țesut muscular) ;

— sarcoidoza musculară (starea generală relativ bună, anergia tuberculinică, testul Kweim, biopsia musculară) ;

— miastenia (caracterul ereditar, testul la prostigmină, investigațiile timice) ;

— bolile neurologice : distrofia musculară progresivă, atrofiile musculare progresive de tip spinal, bulbar, pontin și mixt, miotonia congenitală, paralizia periodică familială ;

— miastenia din hiperaldosteronismul primar Conn.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Formele acute, mergînd pînă la mioliză acută sînt deosebit de severe, producînd moartea în 4-6 săptămîni. Din fericire sînt rare.

Polimiozita copilului are tendință naturală la regresiune sub tratament ; un procent important de pacienți (60%) ating vîrsta adultă cu sechele minime.

Dermatomiozita adultului este o formă care evoluează îndelungat, cu pusee și remisiuni imprevizibile, complicîndu-se deseori cu infecții severe intercurente (corticoterapia). După 6-10 ani de evoluție se ajunge în stadiul atrofiilor musculo-tegumentare hipofuncționale.

TRATAMENT

În lipsa tratamentului etiologic, terapia patogenică trebuie instituită precoce, energic.

În puseele evolutive pacientul trebuie tratat în repaus, la spital.

Corticoterapia la doze mari constituie singura formă efectivă de tratament. Doza inițială de corticoizi (se va evita triamcinolonul pentru efectele sale miopatice) va fi de 50-80 mg prednison pe zi într-un platou de 14-21 zile, pînă la scăderea febrei și a enzimelor musculare. De aici începe scăderea lent progresivă zilnică pînă la o doză de „întreținere" de 10-15 mg prednison pe zi, care trebuie menținută încă 2-3 ani de la remisiunea clinică. Scăderea rapidă sau brutală a corticoizilor este ur-

Scanned with OKEN Scanner

mată de o reactivare severă a bolii. Controlul eficacității corticoterapiei se face cu ajutorul creatinfosfokinazei.

În formele rezistente s-au încercat (ca terapie experimentală) globulinele antilimfocitare, methotrexatul, D.-penicilamina, cu rezultate neconcludente.

Dermatomiozitele asociate sclerodermiei par să beneficieze mai evident de D-penicilamină.

Asocierea cu neoplasmul obligă la îndepărtarea chirurgicală a tumorii care este urmată de remisiunea, aproape completă, a dermatomiozitei.

Luînd în considerare studiile care indică un grad de insuficiență timică în dermatomiozită, utilizarea levamisolului sau a extractului timic, se află în atenția multor terapeuți.

În cadrul medicației adjuvante se recomandă, în fazele de activitate, vitamină E la doze mari (1 000 mg/zi), anabolizante, vitamine musculoneurotrope (din grupul B).

Pentru leziunile cutanate, alături de medicația generală se indică utilizarea locală (în pomezi) a corticoizilor, cu excepția celor fluorinați.

Scanned with OKEN Scanner

BOLILE REUMATISMALE ABARTICULARE

Localizarea proceselor inflamatorii reumatismale sau degenerative la nivelul structurilor periarticulare determină suferințe care au fost grupate sub denumirea de reumatisme abarticulare. Vom prezenta, dintre numeroasele forme clinice, pe cele care se întîlnesc la vîrsta adultă.

PERIARTRITA SCAPULO-HUMERALĂ (P.S.H.).

Datorită mobilității excesive (cea mai mobilă articulație din organism), dispoziției periferice cu numeroase expuneri la frig și structurii complexe articulare (două cavități articulare : una cu sinovială — gleno-humerală — și cealaltă bursală, între acromio-deltoid și planul musculotendinos al inserțiilor humerale) umărul suferă frecvent în diverse variante clinice (fig. 42).

Etiologia periartritei scapulo-humerale cuprinde : traumatismele și microtraumatismele repetate, expunerile la frig umed (umărul stîng al șoferilor), factorii neurotrofici (în discopatia cervicală, în hemiplegie, în bolile neurologice degenerative), reflexele neuro-vegetative (cu participarea simpaticului cervical) din bolile intratoracice (în tumorile pulmonare, în angina pectorală, în exerezele pulmonare, în tuberculoza apicală), diabetul zaharat, zona zoster cervico-brahială, utilizarea cronică a fenobarbitalului și H.I.N.

Patogenic boala cuprinde, în asociere variabilă, cîteva modificări inflamatorii și degenerative ale structurilor periarticulare. Se întîlnesc : capsulita retractilă gleno-humerală sau bursală, bursita supraspinoasă sau bicipitală, fibroza capsulelor articulare, degenerescența, urmată de ruptura tendoanelor supraspinosului, subscapularului sau bicepsului.

Scanned with OKEN Scanner

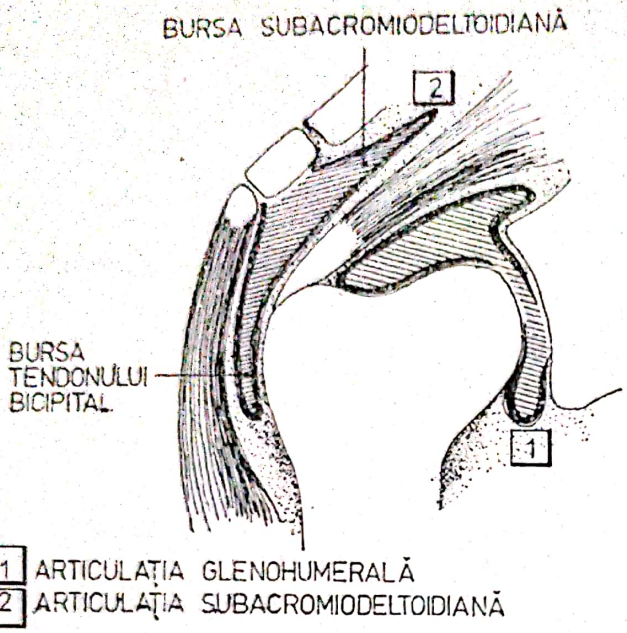


Fig. 42 Schema celor două cavități articulare ale umărului

Formele clinice ale periartritei scapulo-humerale au fost izolate și descrise de către *de* Sèze ca patru entități care facilitează orientarea diagnostică și terapeutică : umărul dureros simplu, umărul dureros acut, umărul blocat și umărul pseudo-paralizat.

Umărul dureros simplu. Apare prin suprasolicitare profesională (șoferi, lucrători cu aparate vibratoare sau cu ciocane pneumatice), sportivă (aruncători cu sulița, judokani, luptători) și traumatică (luxații repetate, zdrobiri). Fenomenele degenerative precoce apar la diabetici.

Umărul doare la mișcări active (pieptănat, sprijinit cu brațul) sau la mobilizarea pasivă în cursul examenului medical.

Examenul obiectiv remarcă o reducere a mobilității articulare pînă la 10°, cauzată de apariția durerii (prag de recepție variabil) care poate fi depășită, mobilitatea apărînd astfel cvasinormală. Suferința tendonului supraspinosului se evidențiază prin abducția umărului cu cotul flectat, care determină durere vie la 45°, urmată de senzația subiectivă a trecerii peste un prag („resort") dacă mișcarea este continuată prin susținere pasivă. Punctul subacromial (în abducție) și punctul bicipital (în supinație sau antepulsie) sînt dureroase la compresie, sugerînd suferința structurilor palpate.

Radiologic se pot evidenția calcifieri lineare în tendonul supraspinos, fără ca acestea să senmeze severitatea afecțiunii. Practic, în această formă clinică, radiografia umărului nu se corelează cu suferința clinică. Evoluția formei respective se face de cele mai multe ori spre vindecare, rareori spre acutizare și foarte rar spre umăr blocat.

Umărul dureros acut. Durerea acută, violentă a umărului determină o limitare marcată a mișcărilor active, situația clinică putîndu-se

Fig. 43 C.I., 23 ani. Periartrită scapulo-humerală (de remarcat calcifierea tendonului bicipital)

confunda cu umărul blocat. Ea se datorește fie unei bursite acute subacromiodeltoidiene, fie unor calcifieri tendinoase rapid instalate cu tendinită acută

Bursita acută determină tumefierea zonei antero-externe a umărului, dureroasă și caldă la palpare ; puncția articulară efectuată aici extrage lichid articular, manevra ușurînd durerea.

Umărul dureros acut necesită diagnostic diferențial cu : artrita septică în cadrul unor septicemii sau după infiltrații articulare cu hidrocortizon fără asepsie riguroasă, artrita reumatoidă, artrita din cursul R.A.A. sau a spondilartritei anchilopoietice (formă periferică sau rizomelizare). În infarctul miocardic acut durerea proiectată în umărul stîng poate crea confuzii diagnostice cu urmări grave.

Umărul dureros acut evoluează, de obicei spre vindecare după cîteva pusee, boala avînd tendință mare la recidive.

Umărul blocat (nedureros). Boala se poate instala lent, nedureros sau după cîteva pusee de umăr dureros simplu, ajungîndu-se la blocarea importantă a oricărei mișcări active sau pasive a umărului. Substratul anatomoclinic este reprezentat de o capsulită (capsula gleno-humerală) la început inflamatorie, mai tîrziu fibroasă, retractilă. Examenul radiologic evidențiază reducerea spațiului articular și osteoporoza difuză sau circumscrisă a capului humeral.

Scanned with OKEN Scanner

Anchiloza umărului poate surveni în următoarele condiţii etiologice : infarct miocardic la un bolnav imobilizat vreme îndelungată la pat, hemiplegii, fracturi îndelung imobilizate şi defectuos consolidate, sechele după artrita septică sau tuberculoasă, spondilartrită anchilopoietică (leziune predominent capsulară).

În unele cazuri, după o lungă perioadă de evoluţie, umărul se remobilizează spontan.

Umărul pseudoparalitic Ruptura traumatică sau degenerativă a tendoanelor aparatului musculo-tendinos de mişcare a umărului determină o imobilitate articulară asemănătoare cu cea produsă prin pareze şi paralizii nervoase.

R. Nestor (1972) descrie două tipuri de pseudoparalizie : a mişcării de ridicare laterală şi a mişcării de rotaţie externă. Aceste cazuri ridică delicate probleme de diagnostic diferenţial cu bolile neurologice, dar traumatismul anamnestic, electromiograma, artrografia cu substanţă de contrast uşurează orientarea clinică.

R. Nestor (1972) izolează şi o formă mixtă a periartritei scapulo-humerale, umărul dureros cu redoare, care se datorează asocierii unei tendinite cu capsulita retractilă.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL GENERAL AL PERIARTRITEI SCAPULO-HUMERALA

În oricare din suferinţele notate ale umărului încadrarea în periartrită scapulo-humerală trebuie făcută după excluderea afecţiunilor articulare şi osoase cu localizarea respectivă. Pentru acest motiv sînt necesare examenul clinic general, radiografia umărului (cel puţin din două incidenţe) şi probele biologice de inflamaţie (foarte puţin afectate în periartrita scapulo-humerală).

Vor fi excluse astfel pe rînd : artrita septică, (diagnostic ferm prin examenul citobacteriologic al lichidului puriform extras prin puncţie articulară), artrita tuberculoasă (contextul epidemio-clinic, mioatrofia periarticulară, semnele radiologice de interesare a interliniei articulare cu osteoporoză geodică, i.d.r. la tuberculină, biopsia sinovială), monoartrita reumatoidă sau din cursul spondilartritei anchilopoietice (testele de inflamaţie net afectate), discopatia cervicală cu plexalgie cervicobrahială (mobilitatea pasivă prezentă, redoarea cervicală, semnele neurologice, radiografia coloanei cervicale), neoplasmul osos humeral primitiv sau secundar (examenul radiologic)

TRATAMENT

In periartrita scapulo-humerală obiectivele tratamentului sînt : suprimarea durerii şi combaterea tendinţei la anchiloză.

Repausul articular este indicat în toate formele, cu excepţia capsulitei fibroase retractile (cu inflamaţia „stinsă").

Terapia antiinflamator-antalgică poate fi administrată pe cale generală (aspirină 3 g / zi, fenilbutazonă 500—750 mg/zi, indometacină 75-150 mg/zi) sau locală, prin infiltraţii periarticulare cu hidrocortizon acetat (25 mg la 2—4 zile) şi xilină 1% 2-4 ml. infiltraţia, respectînd o asepsie riguroasă, se face cu predilecţie în punctul subacromial (pentru bursa subacromiodeltoidiană) şi în culisa bicipitalului.

Se pot administra local corticoizi-depot cu acţiune îndelungată.

În umărul dureros acut se poate ajunge la utilizarea corticoterapiei pe cale generală (prednison 30-40 mg/zi, cu scădere rapidă).

Radioterapia antiinflamatorie este deosebit de eficientă în P.S.H. Noi recomandăm efectuarea a 6 şedinţe de 50—60 R (cîte una la două zile) sub supraveghere hematologică.

Fizioterapia antalgică (ultrascurte, ultraviolete) îşi găseşte indicaţia în formele dureroase.

La umărul blocat se recomandă gimnastică medicală, kineto şi balneoterapie de stimulare, fizioterapie cu curenţi diadinamici şi nemectron, infiltraţii locale cu vitamine (în soluţii cu corticoizi).

Au fost comunicate efecte antalgice favorabile după infiltraţii locale cu Pelox (extract de peloizi) şi Boicil-forte (extract din planta heleborus speciae).

În centre dotate cu posibilităţi de recuperare motorie a articulaţiei exereza chirurgicală a capsulei poate aduce unele beneficii.

În umărul pseudoparalizat soluţia terapeutică este sutura chirurgicală a tendoanelor rupte.

SINDROMUL ALGODISTROFIC UMĂR-MÎNĂ

Rolul trofic al simpaticului pentru articulaţii şi structuri periarticulare este subliniat de posibilitatea apariţiei unei suferinţe pseudoreumatismale a membrului superior prin „iritarea" simpaticului cervical şi periarterial.

Etiopatogenic, algodistrofia membrului superior apare în următoarele circumstanţe : infarct miocardic la un pacient îndelung imobilizat la pat (reflex visceral sau acutizarea unei discartroze cervicale), discartroză cervicală, traumatisme repetate (uneori minore) ale coloanei cervicale sau umărului, boli neurologice (hemiplegie, zona Zoster), administrare îndelungată de fenobarbital (epileptici) sau H.I.N., tumori ale plămînului (îndeosebi ale domului pleural), sindrom de scalen sau coastă cervicală („iritarea" simpaticului periarterial în canalul subclaviei).

Simptomatologia clinică se desfăşoară stadializat. La început, alături de durerea vie cu sediu umeral şi iradiere în lungul braţelor, căpătînd caracter parestezic distal, para edem, eritem şi transpiraţii reci,

Scanned with OKEN Scanner

redoare periarticulară, osteoporoză importantă (sindrom Sudeck-Leriche pentru masivul carpian). Radiografia umărului și masivului carpian poate evidenția osteoporoză și exclude artritele inflamatorii. Acuzele descrise survin în pusee recidivante cu durată relativ scurtă (7-14 zile).

În continuare durerea regresează, dar redoarea periarticulară se accentuează, apar tulburări trofice tegumentare, unghiale și musculare (hipotrofie). După pusee repetate, în stadiile tardive, tulburările trofice capătă caracter de sclerodactilie, apar fibroze periarticulare sau chiar retracția aponevrotică palmară (de tip Dupuytren).

Diagnosticul pozitiv se realizează, în condițiile etiologice amintite pe baza examenului clinic, prin excluderea artritelor inflamatorii și a gutei articulare și prin urmărirea evolutivității afecțiunii.

Diagnosticul diferențial al sindromului algodistrofic se face cu guta articulară (uricemie normală, test negativ la colchicină, lipsa lichidului articular la puncție), cu poliartrita reumatoidă (asimetria leziunilor, lipsa de afectare a stării generale și a probelor biologice de inflamație), sclerodactilia (în fazele tardive, după pusee algodistrofice evidente, biopsie din pulpa digitală), nevralgia cervico-traheală, acrocianoza și eritromelalgia extremităților distale ale membrului superior.

Tratamentul vizează în primul rînd înlăturarea cauzei care a generat „iritarea" simpaticului brahial (röentgenterapie cervicală, secționarea coastei cervicale sau a scalenului) corectarea hipovitaminozei în grupul B (în special B_6) din cursul tratamentului cu H.I.N. sau înlocuirea fenobarbitalului.

Alături de antiinflamator-antalgice administrate cu prudență (abținere de la corticoizi, care accentuează osteoporoza) — aspirină, indometacină, ibuprofen, diclofenac — se utilizează asociații medicamentoase — și — adrenergoblocante (produsul românesc Distonocalm sau asocieri de propranolol 40—60 mg/zi cu D. H. Ergotoxine 25 pic. din soluția 1 mg/ml x 3/zi.

Vasodilatatoarele mai active (nicotinatul de teofilină — Complamin) sînt de autentic ajutor.

Pacientul trebuie să urmeze un program de kinetoterapie și fizioterapie antiinflamatorie și decongestionantă.

TENDINITELE ȘI BURSITELE COTULUI

Inflamația tendoanelor cu inserție comună a mușchilor epicondilieni determină *epicondilita*, suferință acută, care apare la jucătorii de tenis („tennis elbow") sau după traumatisme locale mici și repetate. Tabloul clinic cuprinde durere și tumefiere locală, contracturi musculare epicondiliene, dureri la compresia zonei epicondiliene, exacerbarea durerii la extensia, cu opozabilitate a pumnului sau la supinația antebrațului.

Scanned with OKEN Scanner

Se pot evidenția radiologic osteofitul sau o mică calcifiere tendinoasă.

Suferința trebuie diferențiată de nevralgia cervicală C_6 artrita gutoasă și epitrohleita.

Tendinita tricipitală este întotdeauna traumatică, prin suprasolicitare.

Bursita tricipitală reprezintă inflamația bursei dintre olecran și tendonul tricepsului, apărută de obicei după solicitări mecanice excesive (efort brutal). Are mare tendință la cronicizare.

Terapeutic, la fenilbutazona administrată pe cale generală (500-750 mg/zi) se adaugă infiltrații locale cu xilină și hidrocortizon, röentgenterapie (4 ședințe a 50 R) și fizioterapie antalgică (diadinamici, ultraviolete).

TENDINITELE ȘI TENOSINOVITELE MÎINII

Numeroasele tendoane ale mîinii, înfășurate în teci sinoviale separate (extensori și abductori) sau grupate (flexori) pe ambele fețe, palmară și dorsală, reprezintă condiții anatomice precare pentru dezvoltarea unei patologii tenosinoviale complexe.

Pe fața dorsală a mîinilor apar tenosinovita extensorilor degetelor și tenosinovita de Quervain.

Tenosinovita extensorilor degetelor survine posttraumatic sau după expuneri la frig și mimează, prin distribuția simetrică a tumefierilor, poliartrita reumatoidă. Extensia degetelor cu aplicarea unei rezistențe este foarte dureroasă.

Examenele biologice generale, examenul radiologic și biopsia sinovială (articulația pumnului) permit diferențierea de poliartrita reumatoidă.

Dificultățile clinice rezultă din faptul că unele forme de poliartrită reumatoidă pot debuta prin tenosinovite recidivante (așa cum am avut ocazia să verificăm bioptic la un pacient de 29 ani).

Tratamentul obligă la antiinflamatoare de tip oxifenilbutazonă sau diclofenac, unguent cu fenilbutazonă sau electroforeză cu fenilbutazonă local, fizioterapie antiinflamatorie, infiltrații locale cu corticoizi și xilină.

Tenosinovita De Quervain reprezintă afectarea tendoanelor lungului abductor și scurtului extensor al policelui, evoluînd stenozant prin fibroză. Durerea este resimțită în tabacherea anatomică, cu iradiere pe antebraț.

Boala trebuie diferențiată de rizoartroza policelui, suferința beneficiind de röentgenterapie locală.

Pe fața palmară tenosinovitele pot realiza variante patologice ale sindroamelor de tunel carpian, de deget, „în resort" și de retracția aponevrozei palmare Dupuytren.

Scanned with OKEN Scanner

SINDROMUL TUNELULUI CARPIAN

Nervul median traversează articulația pumnului într-un tunel osteo-fibros care cuprinde pe un perete oasele carpului (tuberculul scafoidului, trapezul, osul piziform și apofiza osului cu cîrlig) și pe celălalt, ligamentul transvers al carpului (inelar anterior). În acest spațiu se dispun tendoanele flexorilor superficiali și profunzi ai degetelor, flexorul lung al policelui și nervul median (fig. 44).

Compresia nervului median se realizează prin trei mecanisme: deformarea sau tumefierea masivului carpian osos, îngroșarea sau inflamarea ligamentului transvers al carpului și inflamarea tendoanelor și tecilor sinoviale ale flexorilor.

Suferința medianului începe prin parestezii (arsuri, furnicături, înțepături) în eminența tenară, police, index, medius și jumătatea internă a inelarului (teritoriul inervat de median). Cu timpul apar dureri, predominent nocturne, hipotrofie musculară tenară și a interosoșilor spațiului I și II intermetacarpian.

Diagnosticul este suspectat pe baza semnelor descrise, prin exacerbarea acuzelor la compresiunea, percuția sau aplicarea sfigmomanometrului pe încheietura mîinii (semnul Tinel), prin prezența (uneori) a tumefierii carpului în regiunea palmară.

Confirmarea se obține prin electromiograma interosoșilor inervați de median.

Variantele etiologice ale sindromului de tunel carpian sînt: poliartrita reumatoidă, guta articulară a pumnului, artroza pumnului, traumatismul forte cu hematom articular carpian, fibrozele cu hipertrofii ligamentare, tenosinovitele traumatice sau inflamatorii ale flexorilor, mixedemul.

Terapia constă în decompresarea medianului prin tratamentul bolii de bază (poliartrita reumatoidă, guta, mixedemul ș.a.), la care se adaugă diuretice, antiinflamatoare, röentgenterapie antiinflamatoare, infiltrație cu corticoizi sub ligamentul transvers al carpului.

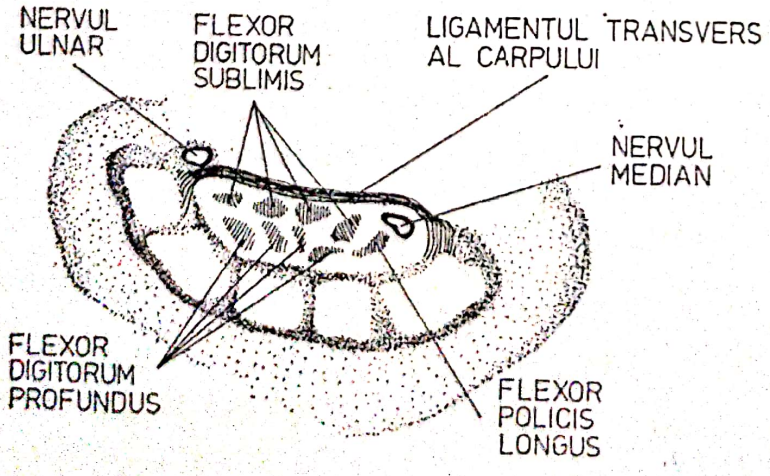


Fig. 44. Schema structurilor tunelului osteo-fibros carpian (după A.R.A.)

Uneori pentru a decompresa nervul median este necesară intervenţia chirurgicală — secţionarea ligamentului transvers al carpului —, dar acest gen de intervenţie trebuie evitat sau amînat.

Pentru nervul ulnar (cubital) se descrie de asemenea un sindrom de compresie (sindromul de canal Guyon), care este însă excepţional de rar.

Degetul „în resort" apare ca rezultat al stenozării fibroase a tecii sinoviale a unuia din flexorii degetelor. Flexia degetului este posibilă prin forţa mai mare a flexorilor, dar extensia sa nu se poate realiza decît pasiv, printr-o redresare bruscă, ca un resort.

RETRACŢIA APONEVROZEI PALMARE (DUPUYTREN)

Boala, descrisă de Dupuytren în 1931, rezultă din proliferarea fibroasă a fasciei palmare începînd cu zona ulnară, conducînd la modificarea progresivă a poziţiei degetelor, care se deformează prin flexie.

Etiopatogenic se incrimină factori predispozanţi familiari, sexul masculin, profesii cu microtraume (lucrători cu ciocane pneumatice), asocieri cu epilepsia, alcoolismul cronic şi ciroza hepatică, sindromul algodistrofic umăr-mînă.

Boala este considerată ca o afecţiune generală a ţesutului conjunctiv (hiperplazie metabolică, nervoasă, endocrină) datorită asocierii sale cu retracţia aponevrozei plantare (Ledderhose) sau induraţia plastică a corpilor cavernoşi penieni (La Peyronie).

Debutul este insidios. La început remarcăm apariţia unor noduli mici, ovoizi, în lungul tendonului flexorului inelarului. Cu timpul aceştia se opun extensiei degetului, iar în final determină o flexie forţată a falangelor degetului, în paralel cu extensia leziunilor la celelalte tendoane flexoare şi — deseori — la cealaltă mînă. Nodulii sînt nedureroşi, dar pot fi „iritaţi" mecanic. Datorită lipsei de afectare a policelui şi indexului, funcţia de prehensiune a mîinii este multă vreme mulţumitoare.

Tratamentul, în fazele incipiente, constă în infiltraţii locale cu hidrocortizon şi hialuronidază, iar în fazele tardive exereza chirurgicală a fasciei palmare cu corectarea ortopedică a poziţiei degetelor.

SUFERINŢELE ABARTICULARE ALE PICIORULUI

Periartrita coxofemurală este rară, comparativ cu cea scapulohumerală, pe de o parte datorită anatomiei particulare a articulaţiei, pe de altă parte studierii sale mai puţin sistematice. Se descriu o formă acută (hiperalgică, cu imobilizare la pat) şi o formă cronică (cu dureri trenante şi evidenţierea unor puncte dureroase retrotrohanterian sau

Scanned with OKEN Scanner

inghinal). Radiografia articulației coxofemurale este normală, excluzînd artritele inflamatorii sau infecțioase.

Tratamentul antiinflamator pe cale generală (supozitoare a 50-75 mg indometacină), infiltrațiile locale cu corticoizi-depot și xilină, precum și fizioterapia de relaxare reprezintă procedeele utilizabile în această boală.

Bursita prerotuliană apare posttraumatic sau profesional și se îngrijește prin tratament local (infiltrații de corticoizi, röentgenterapie, exereză chirurgicală).

Bursita retroachiliană poate fi generată de o încălțăminte neadecvată. Remarcăm o tumefiere moale, eritematoasă, dureroasă în regiunea achiliană, transformîndu-se uneori în higromă. Alteori se poate calcifica.

Tratamentul constă în înlăturarea factorului mecanic, unguente cu antiinflamatoare, intervenție chirurgicală în ultimă instanță (excizie și drenaj).

Tenosinovitele feței dorsale a piciorului pot fi simptomatice în cadrul unor boli generale (poliartrita reumatoidă, guta, sindromul Reiter, xantomatoza cu hipercolesterolemie, amiloidoza) sau rezultatul unor microtraumatisme locale, a unor expuneri la frig sau a unor infectări cu germeni agresivi (tenosinovite septice). Ele se pot croniciza dînd naștere la chisturi care îngreunează portul încălțămintei. Tratamentul se aseamănă tenosinovitelor mîinii.

Retracția aponevrozei plantare (Ledderhose). Este mai rară decît cea palmară ; poate apărea în asociație cu aceasta. Printre factorii posibili cauzali se citează (R. Nestor) : fracturi, traumatisme, siringomielie. Cu timpul deformează piciorul în varus, în scobitură și cu degetele „în ghiară".

Soluția terapeutică este cea chirurgicală.

SINDROMUL TIETZE

În 1921, Tietze a descris o osteoartropatie benignă de origine inflamatorie incertă, nesupurativă, care interesează articulația sterno-cartilaginoasă costală (îndeosebi la nivelul coastei a II-a), articulația manubrio-sternală sau cea sterno-claviculară. Boala afectează pacienții între 30 și 40 de ani, fără o deosebire evidentă de sex.

Clinic, apare o tumefiere rotundă sau fuziformă a articulațiilor amintite, de obicei unilaterală, foarte dureroasă, limitînd algic inspirul. Durerea exacerbată de compresiune poate fi extraordinar de intensă.

Pielea supraiacentă nu se modifică, iar starea generală nu este afectată.

Cu excepția unei ușoare accelerări a eritrosedimentării, probele biologice și investigațiile radiologice sînt nemodificate.

Boala are mare tendință la recidive.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial se face cu : angina pectorală, abcesul cartilaginos, artrita sterno-claviculară (întîlnită de noi cu o frecvență mare în septicemiile post-abortum), metastazele osoase costale, artrita condrosternală din spondilartrita anchilopoietică.

Tratamentul general cuprinde în primul rînd antiinflamator-antalgice : aspirină (4-6 gr/zi), fenilbutazonă (600-750 mg/zi), diclofenac (75-125 mg/zi).

În cazurile hiperalgice se recurge la pentazocină sau infiltrații perilezionale cu xilină și corticoizi.

Röentgenterapia poate rezolva cazurile recidivante.

Scanned with OKEN Scanner

OSTEOCONDROZELE JUVENILE

Osteocondrozele juvenile sînt afecţiuni osoase şi cartilaginoase segmentare sau regionale care survin la vîrsta adolescentului şi a adultului foarte tînăr, prezentînd modificări radiologice caracteristice.

Patogenia osteocondrozelor cuprinde două mecanisme principale : osteonecroza apofizară sau epifizară şi anomaliile osificării encondrale determinate genetic sau cîştigate prin traume acute ori cronice. Consecinţele acestor procese sînt creşterea particular anormală a oaselor, modificarea patologică a structurii şi deformarea lor cu urmări funcţionale variabile.

În patologia clinică a adultului tînăr, afecţiunea cea mai frecventă este osteocondroza toraco-lombară Scheuermann.

Pentru raţiuni de sistematică vom analiza pe scurt principalele osteocondroze cu mecanism osteonecrotic şi apoi osteocondrozele generate prin osificări encondrale anormale.

Boala Legg-Calvé-Perthes afectează băieţii de 5-8 ani prin osteonecroza idiopatică a capului femural (la 10% din cazuri, bilateral). Prin imobilizare şi evitarea supraîncărcării ponderale osul se revascularizează, restaurarea sa producîndu-se în 3-5 ani (fig. 45).

Boala Freiberg apare la tineri între 14-18 ani şi constă în osteonecroza metatarsianului II, rezultînd probabil din traume (fig. 46). Măsurile ortopedice permit revascularizarea dar piciorul rămîne cu o minoră deformare.

Boala Panner este osteonecroza capitelum-ului humeral la copil de 10 ani, de cele mai multe ori asociată traumelor. Revascularizarea are loc rapid, fără sechele funcţionale.

Osteocondrita disecantă afectează oasele articulaţiilor diartrodiale (genunchi, coate, şold, glezne) prin separarea unui fragment osos subcondral cu consecinţe mecanice importante pentru cartilajul diartrodial (fig. 47). După traume adiţionale fragmentul se poate disloca în articulaţie, cauzînd o artrită acută cu mecanica articulară compromisă.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 45 M.I., 18 ani. Osteocondroză juvenilă Legg-Calvé

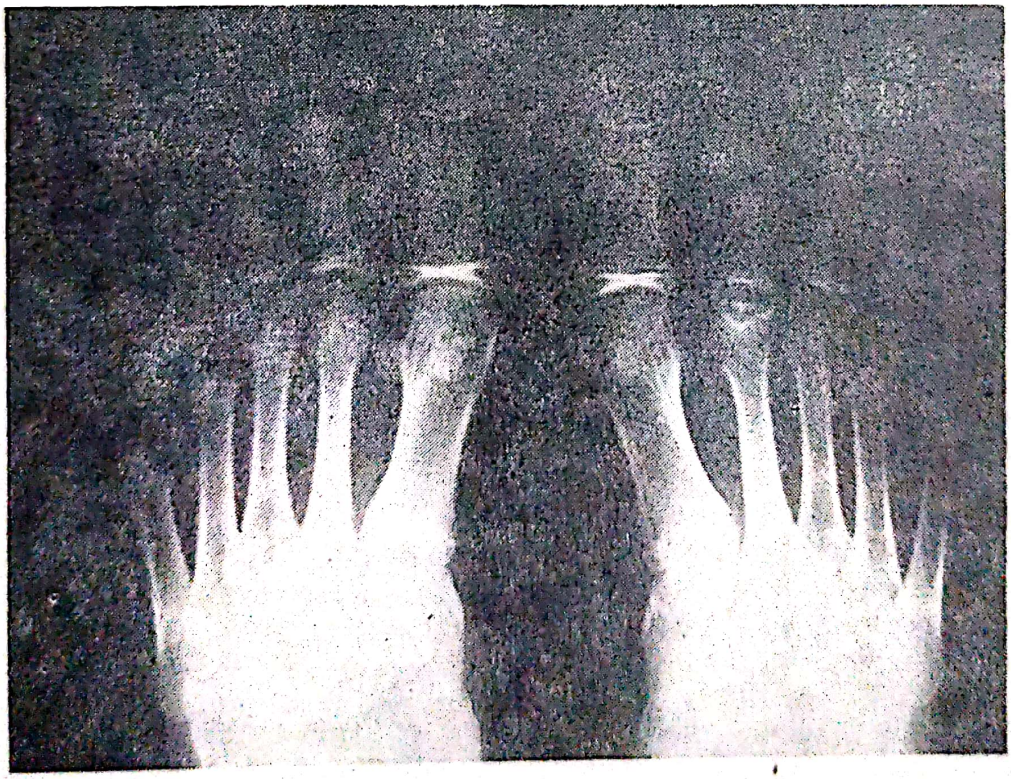


Fig. 46. S.M., 16 ani. Osteocondroză juvenilă Freiberg (osteonecroza capului metatarsianului II, drept)

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 47. O.T. 17 ani. Osteocondrită disecantă a condilului femural intern sting

Boala survine la 20-30 ani, cu incidenţă familiară crescută, legată etiologic de traumatisme.

Tratamentul ortopedic este eficace. Uneori sînt necesare intervenţii chirurgicale pentru corectarea segmentului osos afectat.

Boala Kienböck sau necroza semilunarului carpal apare idiopatic sau posttraumatic profesional (muncitori cu ciocanul pneumatic), de obicei la vîrsta adultului tînăr.

Vom descrie pe scurt mai jos osteocondrozele rezultate din anomalii ale osificării encondrale.

Boala Osgood-Schlatter afectează mai frecvent băieţii în jurul vîrstei de 15 ani şi se manifestă prin tumefiere şi dureri la nivelul tuberculului anterior tibial (Gerdy). La jumătate din pacienţi suferinţa este bilaterală.

Radiologic se remarcă fragmentarea nucleului de osificare al epifizei anterosuperioare tibiale, îngroşarea acesteia, detaşarea sa de tibie.

Boala evoluează îndelungat, măsurile ortopedice şi evitarea „tendinitei“ mecanice a cvadricepsului determinînd vindecarea completă, la majoritatea cazurilor, în 4-5 ani.

Boala Blount apare la adolescentul de 10-17 ani prin tulburarea osificării encondrale a părţii mediale a epifizei tibiale proximale şi a platoului tibial. Rezultă o deformare în „varus“ a tibiei şi apariţia unui osteofit intern cu aspect de „cioc de pasăre de pradă“. Se remarcă de asemenea laxitate ligamentară a genunchiului.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă măsurile ortopedice nu sînt suficiente pentru prevenirea deformării, se impune osteotomia tibială.

Boala Sever constă în fragmentarea nucleului posterior al calcaneului la băieţi de 8-12 ani, la ea asociindu-se tendinita achiliană. Repausul, talonetul plantar adecvat şi antalgicele reprezintă elementele tratamentului.

Osteocondroza toracolombară Scheuermann se caracterizează prin multiple deformări ale vertebrelor toracale şi lombare superioare cauzate de osificarea neuniformă şi creşterea encondrală a marginilor platoului vertebral (fig. 48). Boala apare la adolescentul tînăr şi se manifestă clinic prin deformarea toracelui (spate rotund), dureri permanente în coloană şi hipomobilitate, uneori cu consecinţe asupra ventilaţiei. Radiologic se remarcă cifoza toracală, protruzia nucleilor pulposi discali în platourile corpilor vertebrali, dezvoltarea unor osteofiţi anteriori.

Fig. 48. D.V., 33 ani. Osteocondroză vertebrală juvenilă de tip Schenermann (se remarcă amprentele discale şi modificările de discartroză incipientă secundară)

Tratamentul este predominent corectiv prin gimnastică medicală şi balneofizioterapie. Utilizarea produşilor osteocartilagotrofici (Rumalon, Proteosulfan) poate opri evoluţia deformantă a formelor severe, progresive.

Boala Calvé sau *vertebra plana* rezultă din necroza avasculară a corpului vertebral. La forma idiopatică se adaugă prăbuşirile vertebrale realizate de granulomul eozinofilic, infiltratul Gaucher şi alte boli granulomatoase.

Datorită frecvenţei foarte reduse, vom cita mai jos alte osteonecroze şi osteocondroze izolate mai ales radiologic : necroza navicularului tarsal (Köhler), necroza primului centru rotulian (Köhler), necroza centrului secund rotulian (Sinding Larsen), sincondroza ischiopubiană (van Neck), osteonecroza crestei iliace (Buchman), osteonecroza simfizei pubiene (Pierson), osteonecroza marelui trohanter (Mandl).

Scanned with OKEN Scanner

GUTA ARTICULARĂ

Guta articulară este o boală cunoscută din antichitate. Ea se caracterizează prin pusee recurente de artrite inflamatorii intense asociate cu prezența cristalelor de urat monosodic monohidrat în fluidul sinovial și eventuale depozite subcutanate de urați (tofi). Hipocrate cunoștea podagra, iar Soranus din Efes a descris-o prima dată în secolul I al erei noastre. În 1683, Sydenham face prima descriere precisă și completă a accesului de gută. Mai tîrziu, în 1776, Schelle și Bergman descoperă acidul uric. După epoca descripțiilor clinice (sec. XIX), în secolul XX se cunosc perioadele patogenică, metabolică și terapeutică.

Guta articulară poate fi primară (hiperuricemie prin defect enzimatic moștenit cu supraproducție de purine și/sau scăderea secreției renale de acid uric) sau secundară (bolilor mieloproliferative, insuficienței renale cronice).

EPIDEMIOLOGIE

Aria de răspîndire actuală a gutei articulare se suprapune distribuției geografice a nivelului crescut de trai, țările foarte dezvoltate (din punctul de vedere al factorului alimentar) cunoscînd mai frecvent boala. Menționăm că 85-90% din pacienți sînt bărbați ; femeia face gută numai după menopauză.

Incidența maximă a bolii se întîlnește în a cincea decadă a vieții, dar primul atac poate apare la orice vîrstă.

Uricemia normală, deși dozabilă prin variate metode (colorimetric, colorimetric automat, enzimatic cu uricază și spectrofotometrie) poate fi considerată ca variind între 5,0 și 7,5 mg/100 ml, la bărbat.

Hall (1967) găsește hiperuricemie la 4,8% din populația S.U.A. Guta articulară apare însă la 2,8% din bărbați și 0,4% din femei. Dacă la uricemia de 6-6,9 mg/100 ml guta articulară survine la 7,3% din

hiperuricemici, la nivelul de 8-8,9/mg/100 ml boala afectează 18,7% din subiecți, iar la concentrații mai mari de 9 mg/100 ml, 83% (A.R.A.).

Rolul hiperuricemiei în guta articulară apare evident la concentrațiile mari, dar la niveluri serice medii și mici este necesară participarea unui factor („semnal" sinovial).

ETIOPATOGENIE

Acidul uric își are originea în purinosinteza endogenă, în aportul alimentar direct și în catabolismul acizilor nucleici.

La pH-ul normal al sîngelui, acidul uric se găsește sub formă de ion monovalent de urat (monosodic).

Pool-ul miscibil al acidului uric la omul normal este de 1 000-1 200 mg, din care 60% se reînnoiește zilnic.

Distribuția sa în umori și țesuturi este variabilă, fiind redusă în eritrocite (la jumătate) și crescută în interstițiul renal și sistemul nervos central. Eliminarea se face predominent renal, prin secreția tubulară (cu restricție de purine în dietă : 420 ± 80 mg/24h), dar și intenstinal (200 mg/24h), uricoliza tisulară fiind neglijabilă.

Reglarea sintezei endogene de acid uric se realizează printr-un mecanism de feed-back biochimic pe amidotransferază, dictat de titrul seric al acizilor inozinic, adenilic și guanilic (fig. 49).

Hiperuricemiile patologice (creșterea capitalului uric al organismului) se datorează unor mecanisme teoretic numeroase. Pentru boala adultului contează însă îndeosebi sinteza endogenă exagerată și/sau reducerea excreției renale.

Pentru sistematică redăm mai jos mecanismele hiperuricemiilor patologice :

1. Excesul aportului alimentar :
   — de purine pure ;
   — de nucleoproteine ;
   — de alcool ;
2. Excesul de sinteză endogenă :
   — prin accelerarea ciclului scurt (din holoproteine — guta primară) ;
   — prin perturbarea retrocontrolului (deficit în hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază-H.G.P.R.T., sindromul Lesch-Nyhan) ;
   — prin accelerarea ciclului lung (catabolism al acizilor nucleici, guta secundară hemopatiilor).
3. Insuficiența eliminărilor renale :
   — insuficiența renală cronică ;
   — medicația hiperuricemiantă cu acțiune pe tubul renal.

Scanned with OKEN Scanner

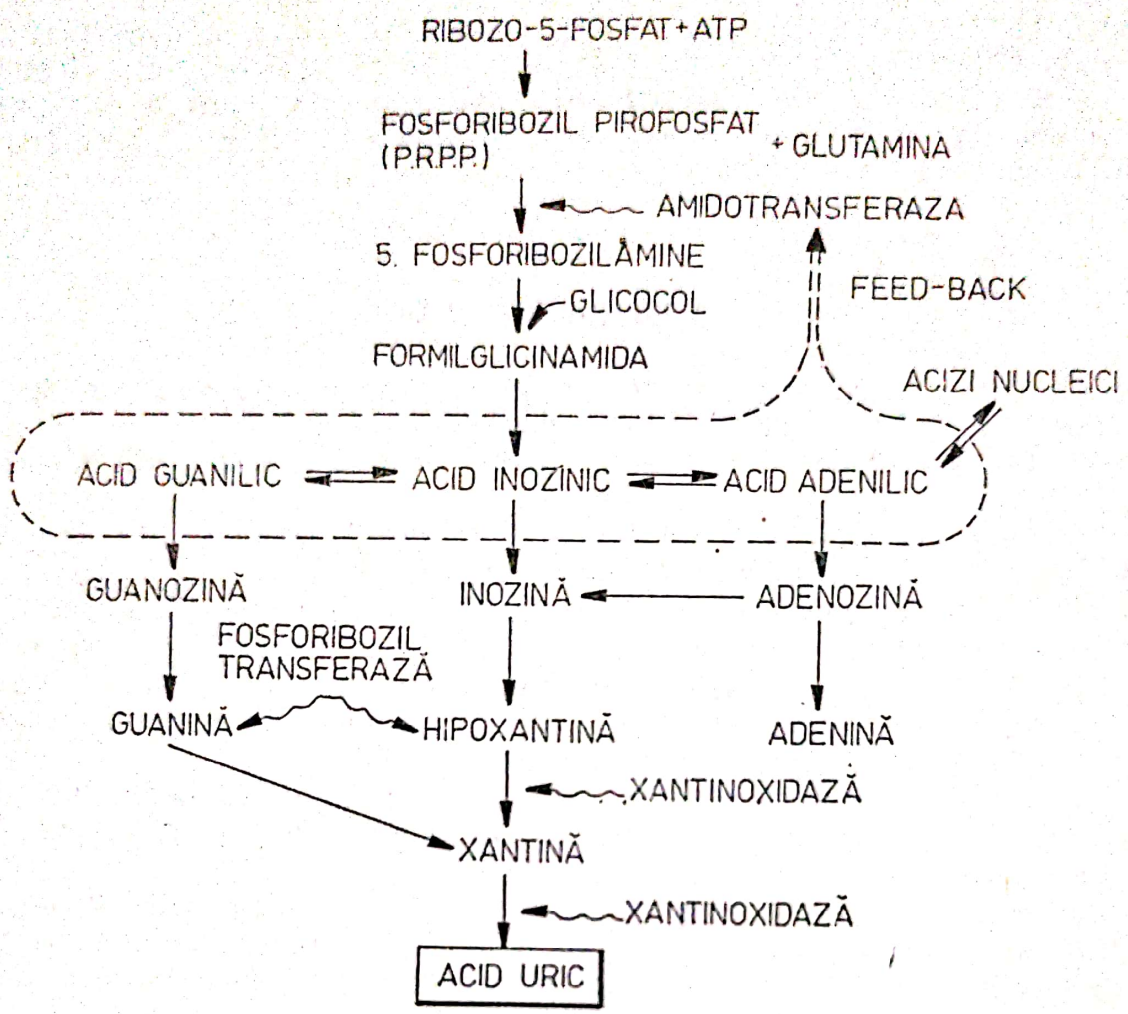


Fig. 49 Biosinteza purinelor

Urmărind cauzele hiperuricemiilor am întocmit un tabel ce cuprinde condițiile etiopatogenice în care survine acest sindrom (tabelul nr. 10).

Tabelul nr. 10

CAUZELE HIPERURICEMIILOR

Guta primară

A. Hiperuricemia idiopatică :
- — excesul de sinteză prin :
  - — accelerarea ciclului scurt ;
  - — accelerarea ciclului lung ;
  - — carența retrocontrolului.
- — tulburarea primară a secreției renale (scăderea clearence-ului acidului uric).

B. Hiperuricemia de supraalimentaţie.

Guta secundară

C. Hiperuricemia secundară unor afecţiuni :
- insuficienţa renală ;
- hemopatiile :
  - poliglobuliile ;
  - leucozele cronice mieloide sau limfatice ;
- glicogenoza hepatică (tip 1 prin deficit în glucozo-6-fosfatază ;
- mixedomul ;
- toxemia gravidică ;
- hipertensiunea esenţială severă ;
- diabetul zaharat cu acidoză ;
- hiperparatiroidia ;
- psoriazis-ul ;
- siclemia ;
- intoxicaţia cronică cu plumb (saturnismul) ;
- metastazele osoase multiple.

D. Hiperuricemiile tranzitorii în cursul efortului fizic şi intoxicaţiei alcoolice acute

E. Substanţele hiperuricemiante :
- saliureticele tiazidice ;
- furosemida ;
- acidul etacrinic ;
- pirazinamida ;
- citoliticele (busulfan) ;
- angiotensina II şi noradrenalina ;
- acidul nicotinic (doze foarte mari) ;
- corticosteroizii.

Hiperuricemiile se asociază cu ateroscleroză (coronariană sau a arterelor membrelor pelviene), cu osteonecroză aseptică a capului femural şi cu hipertrigliceridemie cu hipoglicemie (sindromul Camus).

PATOGENIA ATACULUI ACUT DE GUTĂ

Rolul festinurilor culinare şi al excesului de alcool ingerat în declanşarea atacului acut de gută este evident.

Creşterea nivelului seric al keto-acizilor (acidului acetoacetic, acidului betahidroxibutiric) după lipide şi a acidului lactic, după alcool, determină o reducere brutală a excreţiei renale de acid uric, producîndu-se o hiperuricemie masivă instalată acut. Acidul uric devine patogen prin cristalizarea sa în formaţiuni aciculare de urat monosodic monohidrat, birefringente la lumina polarizată. Mecanismul intim de iniţiere a cristalizării nu se cunoaşte. În lichidul sinovial cristalele odată formate sînt viguros fagocitate de către polimorfonuclearele neutrofile. Cristalele fragilizează membranele lizozomale, activează enzimele litice şi determină „moartea“ neutrofilului, urmată de deversarea în mediul sinovial a unei cantităţi mari de enzime hidrolitice, declanşatoare ale inflamaţiei lizozomale. Activarea factorului Hagemann (XII) de către cristalele de urat electronegative determină hiperproducţia de bradi-

kinină cu rol vasodilatator și chemotactic leucocitar. La inflamație participă și complementul sinovial activat.

După pusee inflamatorii repetate, enzimele lizozomale determină, prin distrucțiile cartilaginoase proteolitice, fazele tardive deformant-anchilozante ale gutei articulare cronice.

MORFOPATOLOGIE

Tofii gutoși cuprind o masă anhistă de material alb sau galben, aderentă la tegumente. În jurul acesteia se dispun macrofage și plasmode polinucleate, fără aspect de infiltrat inflamator.

Studiul cristalografic evidențiază cristale birefringente forte de tip aciculat, dispuse radiar.

Sinovita acută gutoasă se prezintă cu depozite uratice sub formă de agregate concentrice sinoviale înconjurate de infiltrat limfoplasmocitar ; uneori în cazurile atenuate macrofagele fagocitează cristale uratice.

În fazele precoce infiltratul sinovial conține polinucleare (Robecchi).

Artropatia gutoasă cronică cuprinde un tablou histologic particular : infiltrație uratică sinovială, cartilaginoasă, osoasă și periarticulară dispusă uneori în formațiuni tofacee. În fazele incipiente sinoviala capătă caractere histologice de sinovită proliferativă invadantă.

Rinichii prezintă depozite uratice intraparenchimatoase în medulară, interstițial, determinînd reacție celulară și fibrilară. Glomerulii și tubii prezintă uneori leziuni degenerative nespecifice.

SIMPTOMATOLOGIE CLINICĂ

În clinica umană guta articulară îmbracă două forme principale : guta articulară acută (accesul acut de gută) și artropatia gutoasă cronică.

Guta articulară acută apare ca o suferință articulară instalată brutal, de cele mai multe ori, după acțiunea unor factori declanșanți : masă copioasă, consum excesiv de alcool, traumatism (de obicei minor), stress psihic, infecții acute, administrarea unui medicament hiperuricemiant. Jumătate din bolnavi prezintă un sindrom prodromal caracterizat prin : anorexie, stare saburală a căilor digestive, polakiurie, cefalee, nervozitate, febră, crampe musculare, parestezii în articulația ce urmează a fi afectată.

Debutul este brusc, exploziv, nocturn (a doua jumătate a nopții). Durerea articulară este foarte vie, se însoțește rapid de hiperestezie cutanată și se atenuează dimineața, „la cîntatul cocoșului“ (Sydeennham).

Articulația — de obicei articulația metatarso-falangiană a halucelui (85%), dar și glezna (40%), celelalte articulații ale piciorului, cotul (20%), pumnul și genunchiul — este tumefiată, caldă, roșie, cu pielea lucioasă, întinsă, cu impotență funcțională totală.

Semnele generale de însoțire în accesul acut de gută sînt : febra, anxietatea, agitația, faciesul vultuos, constipația, transpirația. Un semn terapeutic util diagnosticului îl constituie sensibilitatea marcată a artropatiei la colchicină (patognomonic) sau fenilbutazonă (orientativ).

Accesul acut de gută durează 4-7 zile cu paroxisme nocturne și atenuări diurne, terminîndu-se terapeutic prin *„restitutio ad integrum"*.

Formele clinice ale gutei articulare acute sînt : 1) poliartrita acută ; 2) poliartrita migratorie (podagra migrans) ; 3) monoartrita.

Din punct de vedere simptomatologic guta articulară acută se poate prezenta particular în forme supraacute (pseudoflegmonoase) de obicei monoarticulare și în forme atenuate (guta atonă) cu simptomatologie minoră, de tip durere articulară cu tumefiere minimă.

Trousseau descrie forme evolutive de gută cu paroxisme succesive, care pot dura săptămîni în șir dacă nu sînt recunoscute și corect tratate.

Artropatia gutoasă cronică se poate instala după accese repetate de gută articulară sau se dezvoltă de la început ca artrită cronică. Articulațiile afectate sînt : glezna, articulațiile mici ale piciorului, genunchiul, pumnul și cotul.

În cele mai multe cazuri tabloul clinic sugerează o artroză asimetrică cu deformări periarticulare tofacee. Rareori artropatia îmbracă tabloul unei artrite cu semne inflamatorii locale și generale.

Radiografia articulară decelează trei semne asociate sau singulare : geode în extremitățile osoase, pensarea spațiului articular și osteofite.

Evoluția artropatiilor gutoase cronice este lent progresivă, pe fondul său apărînd accese acute de gută. Imobilitatea articulară nu se compromite de obicei total, permițînd unele activități.

Guta tofacee cronică cuprinde în tabloul său clinic și bursite, tenosinovite nodulare, rupturi tendinoase (achiliene), sindroame de tunel carpian, deget „în resort", miozite, flebite, orhite, priapism, nevralgie cervico-brahială, hipodermită.

Hiperuricemia constituie amprenta biologică a bolii (cifrele patologice depășesc 7,5 mg/100 ml). Ea crește mult în accesul acut de gută, cînd se decelează concomitent și leucocitoză, creșterea eritrosedimentării, hiper α_1 și α_2-globulinemie, hiperinoză (în formele poliarticulare).

În guta cronică, la hiperuricemie se adaugă hiperglicemie (diabet de asociație), dislipidemii (colesterol, trigliceride), proteinurie, hematurie, leucociturie și cilindrurie variabilă.

În cazul impregnării renale interstițiale sînt afectate și probele funcționale pentru tubul distal.

Sumarul de urină și concentrația urinară se normalizează după medicația uricezurică.

Scanned with OKEN Scanner

Lichidul sinovial prezintă, în accesul acut de gută, celularitate importantă (15-40 000 elemente/ml), predominența polinuclearelor, evidențierea ragocitelor și a cristalelor de urat transleucocitare birefringente (la lumina polarizată).

DIAGNOSTICUL POZITIV

Artropatia gutoasă se suspectează atunci cînd la un bărbat, de obicei sedentar, hiperponderal, apar după festinuri alimentare, artrite acute nocturne cu predilecție la picior, atenuate diurn.

Anamneza trebuie să urmărească colici nefrotice anterioare, diabetul sau existența rudelor cu gută.

Examenul clinic va căuta sistematic tofii, va atesta caracterul acut al artritei.

Confirmarea diagnosticului se face prin examenul lichidului sinovial în lumină polarizată și dozarea uricemiei (peste 7,5 mg/100 ml). În cazurile dubioase se face testul terapeutic la colchicină (1-2 mg/zi).

În formele cronice se practică un diagnostic de excludere, radiografiile articulare prezentînd aici interes.

Diagnosticul pozitiv poate fi standardizat în 4 criterii clinice și de laborator (Ryckewaert — 1973), asocierea a două din ele fiind evocatoare de gută.

Criterii clinice :

1. Prezența unor artropatii instalate brusc, foarte dureroase, remise în 1-2 săptămîni.
2. Prezența tofului gutos.

Criterii de laborator :

1. Uricemia peste 7 mg/100 ml.
2. Prezența cristalelor de urat de sodiu în lichidul sinovial sau a depozitelor de urat în țesuturi.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Criza de gută acută articulară trebuie diferențiată de :

— artrita infecțioasă (lichid sinovial puriform, cultivarea germenului, prezența „porții de intrare“ a infecției) ;

— reumatismul articular acut (anginā premonitorie. A.S.L.O. crescut, anemie, afectare cardiacă) ;

— sarcoidoza (unele forme pot afecta acut glezna și halucele ; testul la colchicină este prețios).

Scanned with OKEN Scanner

Artropatia gutoasă cronică obligă la diagnostic diferențial cu :
— poliartrita reumatoidă, cu care se asociază uneori (există dificultăți în privința nodulilor cutanați care pot fi confundați cu tofii ; diagnosticul se tranșează biologic, imunologic, histologic și radiologic) ;
— artroza, cu care de asemenea se poate asocia (unii hiperuricemici negutoși pot dezvolta artroze ; diferențierea, dificilă clinic și radiologic, se face prin examinarea lichidului sinovial) ;
— condrocalcinoza articulară (numită și pseudogută, se aseamănă clinic izbitor de mult cu guta ; diferențierea se face pe baza evidențierii cristalelor de pirofosfat de calciu dihidratat) ;
Tofii gutoși trebuie diferențiați de nodozitățile subcutanate din cursul sclerodermiei (sindromul Thibierge-Weissenbach) și de xantomele hipercolesterolemice.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Majoritatea cazurilor de gută articulară evoluează prin pusee acute spre artropatia gutoasă cronică, astfel încît după circa 20 de ani apar invalidările funcționale moderate, permițînd însă, în general, menținerea profesiei.

O parte din gutoși prezintă accese acute care debutează în jurul vîrstei de 30 de ani ; acestea se repetă frecvent determinînd artropatii cronice agresive și depozite tofacee precoce cu impotență funcțională importantă ; riscul de nefropatie interstițială urică cu insuficiență renală este foarte mare.

Formele benigne de gută se descriu la 10% din pacienți (Vignon) și constau în accese foarte rare care nu determină atropatii cronice.

Tratamentele actuale cu inhibitori enzimatici au ameliorat evident prognosticul funcțional și vital al bolii, pacienții disciplinați putînd să-și desfășoare o viață normală.

TRATAMENT

Obiectivele tratamentului gutei articulare sînt : rezolvarea crizei acute, diminuarea frecvenței acceselor acute, prevenirea artropatiei cronice și nefropatiei interstițiale urice.

TRATAMENTUL ACCESULUI ACUT DE GUTĂ

Bolnavul rămîne în repaus impus de impotența funcțională severă ; compresele umede calde pe articulațiile afectate au un rol analgetic.

Dieta bolnavului, în accesul de gută, trebuie să urmărească suprimarea totală a alcoolului, grăsimilor, cafelei ; aportul lichidian ajunge

la 2-3 litri, pentru a asigura o diureză zilnică de 2 000 ml ; raţia calorică este de 2 000 cal/zi prin glucide, dar fără excluderea totală a proteinelor (carne de vacă, albuş de ou, brînzeturi maxim 0,5 g/kg/zi).

Colchicina rămîne medicamentul de elecţie al crizei gutoase, efectul său benefic instalîndu-se în maximum 48 de ore. În crizele de intensitate medie doza primei zile este de 3 miligrame (trei comprimate a 1 mg), a doua zi şi a treia zi cîte 2 mg şi începînd cu a patra zi pînă în ziua a 6-a, cîte 1 mg.

În formele severe doza primei zile poate creşte la 4 mg.

Contraindicaţiile colchicinei (vîrsta foarte înaintată, colitele cronice, intoleranţa digestivă) determină utilizarea fenilbutazonei sau indometacinei, antiinflamatoare specifice.

Fenilbutazona, administrată oral (200 mg × 3-4/zi), în supozitoare (250 mg × 2-3/zi) sau injectabil (150 mg × 3-4/zi) determină remisiunea clinică în 5-6 zile. Contraindicaţiile administrării drogului trebuie bine-cunoscute (ulcer digestiv, ciroze hepatice, sindroame hemoragipare, leucopenie, insuficienţă renală).

Din cauza efectului uricozuric terapia cu fenilbutazonă poate determina precipitarea unor calculi renali uratici.

Indometacina, cu putere antiinflamatoare şi uricozurică asemănătoare fenilbutazonei, este mai bine tolerată la doze zilnice de 150 mg (3 supozitoare a 50 mg sau 6 capsule a 25 mg). Poate fi utilizată cu precauţie şi în insuficienţele renale.

Crizele acute severe, poliarticulare beneficiază fie de administrarea strict intravenoasă a colchicinei (perfuzie de 3 mg în prima zi, apoi 1,5 mg a doua zi şi 1 mg a treia zi), fie de asocierea colchicinei orale (4 mg prima zi) cu fenilbutazona (800 mg prima zi).

Grizeofulvina, încercată ca înlocuitor al colchicinei la bolnavii cu intoleranţă, are efecte inconstante, fiind eficace numai la doze mari (de 4-6 g/zi) care sînt grevate de incidente digestive şi cutanate ce impun întreruperea tratamentului.

Aspirina şi corticosteroizii sînt contraindicate pe cale generală, deoarece reduc clearance-ul eliminării urinare a acidului uric.

Administrarea locală, intraarticulară a corticoizilor poate rezolva unele cazuri rezistente, dar manevra traumatică poate declanşa o exacerbare nedorită.

Gutman şi Seegmiller recomandă pentru formele rezistente, asocierea A.C.T.H. la doze mari (100 u, prima zi, 50 u a doua zi) cu colchicina, pentru scurtă durată.

TRATAMENTUL DE FOND AL GUTEI ARTICULARE

Regimul alimentar trebuie să realizeze scăderea ponderală şi reducerea aportului exogen de nucleoproteine. Pentru aceasta el trebuie să

fie hipocaloric (adaptat activităţii pacienţilor), hipoproteic (între 0,5-1 g/kg/zi), hipolipidic 30-35 g/24 h), fără aclool, cafea, ciocolată, cacao. Se vor evita : carnea de animale tinere (pui, miel, viţel, purcel), viscerele (creier, gonade, rinichi, ficat ş.a.) şi icrele.

Aportul lichidian trebuie să asigure o diureză crescută, preferîndu-se apele slab mineralizate alcaline (bicarbonatate) sau sulfatate-calcice (la noi : Căciulata-1, Cozia-4, Olăneşti-24, Sîgeorz, Slănic-Moldova-3, Ciunget) şi ceaiul de cozi de cireşi.

Regimul alimentar singur poate menţine uricemia în limite normale la 10-20% din gutoşi, dar la majoritatea trebuie adăugate principii medicamentoase.

Din acest punct de vedere pe prim plan se situează **inhibitorii metabolici** (ai xantinoxidazei). Cel mai cunoscut este *allopurinolul* comercializat ca Zyloric sau Milurit. Administrarea sa se face în comprimate de 100 mg la doze crescînde pînă la 300-400 mg/zi, după care urmează scăderea lor, de obicei la 100 mg zilnic, doză care se menţine în întreţinere timp indefinit.

Un alt inhibitor metabolic (interferează cu sinteza fosforibozilpirofosfatului) este *acidul orotic,* bine tolerat la dozele eficace de 2-4 grame pe zi, 20 de zile pe lună.

O modalitate, acum puţin folosită, de tratament cronic este utilizarea *colchicinei la* doze zilnice de întreţinere de 0,5-1,5 mg. Acest tratament se indică în formele severe de gută cu atacuri frecvente, la hiperuricemii peste 9 mg/100 ml, în formele pluritofacee, în cazurile rezistente la inhibitori de sinteză sau uricozurice, la pacienţii indisciplinaţi.

Uricozuricele specifice se utilizează în gutele severe, gutele tofacee sau cele cu hiperuricemii depăşind 9 mg/100 ml, în absenţa litiazei renale, a hiperuraturiei (peste 600 mg/ 24 ore) şi a insuficienţei renale cu ureea sanguină peste 90 mg/100 ml. Pacientul trebuie să fie lămurit asupra administrării continue a uricozuricelor, deoarece întreruperea bruscă poate genera crize acute. De asemenea administrarea lor va corespunde următoarelor principii : terapia să înceapă la distanţă de atacul acut (după o lună), doza să fie tatonată progresiv, diureza să fie menţinută crescută, iar colchicina să se asocieze în primele săptămîni de tratament.

Se utilizează :

— *probenecidul* (Benemide) în comprimate de 0,50 g, la doze zilnice de 0,5-2 g ;

— *sulfinpirazona* (Anturan) în comprimate de 100 mg, la doze zilnice de 100-500 mg ;

— *benziodarona* (Amplivix) în comprimate de 100 mg la doze zilnice de 100-300 mg.

Scanned with OKEN Scanner

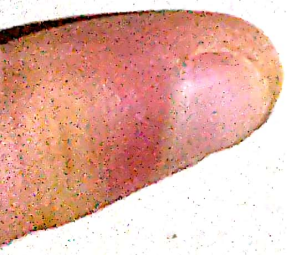
Folosirea pe scară largă a inhibitorilor de xantinoxidază și tolerarea excelentă a acestora a scăzut mult din interesul pentru uricozuricele specifice.

Asociațiile colchicină-inhibitori metabolici sau uricozurice (benziodaronă)-inhibitori ai xantinoxidazei sînt indicate, fiind sinergice.

Tofii gutoși pot fi înlăturați *chirurgical* dacă realizează compresiuni de nervi, jenează funcția articulară, împiedică mobilitatea tendoanelor. Motivul estetic este și el deseori invocat. Intervenția chirurgicală nu exclude ci, dimpotrivă, impune un tratament hipouricemiant și antiinflamator sistemic.

Artropatiile gutoase cronice severe pot beneficia de metode ortopedico-chirurgicale.

În formele cu insuficiență renală cronică, stadiul uremic hemodializa extrarenală poate rezolva artropatiile și diminua tofii, alături de ameliorarea funcției renale.



Scanned with OKEN Scanner

ARTROPATIA HEMOFILICĂ

Artropatia hemofilică reprezintă cea mai obișnuită complicație majoră a hemofiliei severe (cu scăderea concentrației sanguine a globulinei antihemofilice VIII sub 2%). Debutînd la pacienți sub 10 ani ca hemartrită, artropatia este întîlnită ca hemartroză severă cu remanieri osteoarticulare importante la vîrsta adultului tînăr. Articulațiile afectate sînt, în ordinea frecvenței : genunchiul, gleznele, cotul, mai rar șoldul și foarte rar umărul și pumnul.

Hemartrita apare spontan sau după traumatisme minore, prezentînd semne ciclice de artrită acută (tumefiere dureroasă), urmată rapid de apariția unei echimoze tegumentare articulare. Cu timpul are loc un proces de hemosideroză a sinovialei (clinic crepitații), apoi degenerarea cartilajului diartrodial și, în final, hipertrofii deformante ale capetelor osoase articulare cu atrofii musculare periarticulare. Hemoragiile intraosoase determină apariția unor chisturi ce contribuie la accentuarea hipertrofiei osoase, care devine periculoasă prin compresii neurovasculare.

Hemartroza hemofilică tardivă se mai poate complica cu distrucții musculare periarticulare, ruptură de chisturi sinoviale, suprainfectări.

Radiografia articulației în fazele de hemartrită incipientă nu descoperă decît lărgirea spațiului articular și o ușoară „umbrire" a articulației prin prezența sîngelui.

În faza hemartrazică apar : chisturi subcondrale, deformarea patelei (pătrată), hipertrofia pneumică a epifizelor osoase, osteoporoză, neoosteogeneză, osteofitoză și în final dispariția spațiului articular (anchiloză).

Diagnosticul pozitiv se stabilește în contextul anchetei familiare, existenței sexului masculin, asocierii hemoragiilor cutaneomucoase și investigațiilor hematologice (timp de coagulare, timp Howell, trombelastogramă).

Puncția articulară în scop diagnostic trebuie evitată.

Radiologia devine utilă abia în fazele tardive, hemartrozice.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 50. B.B., 21 ani. Artropatie hemofilică a ambilor genunchi

Tratamentul vizează evitarea oricărei traume.

În faza gonartritei acute articulația se imobilizează într-un aparat provizoriu negipsat care oferă posibilitatea efectuării puncției articulare evacuatorii de necesitate, urmată de aplicarea unei pungi de gheață local. Pe cale generală se administrează antiinflamator-antalgice (aminofenazonă, ibuprofen), plasmă umană proaspătă în perfuzie intra-venoasă sau concentrate globulinice de factor VIII sau IX.

După rezolvarea puseului acut autorii americani recomandă exerciții de mobilizare articulară activă gradată pentru evitarea instalării precoce a modificărilor artrozice.

În fazele tardive ale deformărilor articulare procedeele ortopedico-chirurgicale și îndeosebi, artroplastia totală rezolvă problema recuperării motorii a unor articulații mari, importante.

Scanned with OKEN Scanner

OSTEOARTROPATIA HIPERTROFIANTĂ PNEUMICĂ

Boala survine de obicei la bărbatul de 40-50 ani și se caracterizează prin deformarea extremităților distale ale degetelor de la mîini și picioare, poliartralgii și tulburări vasomotorii periferice. Afecțiunea poate fi idiopatică (cu debut în copilărie) dar, de cele mai multe ori reprezintă un sindrom preneoplazic care precede deseori adenocarcinomul sau carcinomul epidermoid bronho-pulmonar. Cînd apare la vîrstă tînără, ea însoțește polichistoza pulmonară congenitală, ciroza biliară, rectocolita ulcero-hemoragică, enterita regională Crohn, bolile congenitale de cord, endocarditele subacute bacteriene.

Patogenia bolii pare să fie vascular-vegetativă prin eliberarea de către tumoră a unui mediator vasoactiv care determină remanieri periostale distale prin aflux crescut de sînge.

Din punct de vedere clinic, deformarea degetelor cuprinde: încurbarea unghiei „în sticlă de ceasornic", cu striuri și strălucire neobișnuită, hipertrofia ultimei falange (realizînd deformarea degetelor în „bețe de toboșar"), creșterea temperaturii locale și eventual vasodilatație cianogenă.

Articulațiile interdigitale, dar și cele mari, prezintă un sindrom poliartralgic trenant, rezistent la tratament. Uneori putem observa mono- și poliartrite cu caracter acut sau subacut, reumatoid.

Lichidul sinovial are o celularitate de maxim 2 000 elemente/ml, cu polinucleare sub 15%. Cheagul de mucină este normal.

Examenul radiologic evidențiază osteocondensare subperiostală în lame sau noduli, ce îngroașă falangele distale, metatarsienele și metacarpienele. La nivelul oaselor lungi îngroșările periostale determină apariția unor imagini de „dublare a corticalei" diafizare.

Avînd în vedere posibilitatea că boala poate să preceadă cu 1-2 ani neoplasmul pulmonar se recomandă efectuarea de radiografii toracice la 3-4 luni, pentru a depista în timp util tumora, curabilă chirurgical.

Probele biologice sînt afectate în raport evident cu boala primară. În formele cu remanieri osoase importante fosfatazele alcaline sînt crescute.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial se face cu acromegalia (hipertrofia viscerală, craniană, radiografia șeii turcești, dozările hormonale), și pahidermoperiostoza (afecțiune ereditară fără manifestări articulare).

Tratamentul vizează depistarea la timp și exereza chirurgicală a tumorii pulmonare. Alți autori recomandă denervarea hilului pulmonar, vagotomia intratoracică, medicația simpato- și parasimpaticolitică sau antiserotoninicele (derivați ai acidului lisergic).

Pentru manifestările articulare se utilizează în raport cu gradul inflamației, aspirina, indometacina, diclofenacul sau corticosteroizii (scurtă vreme).

Scanned with OKEN Scanner

RAȚIONAMENTUL CLINIC

PACIENTUL POLIALGIC REUMATIC

Bolnavul pe care îl dor toate articulațiile, oasele, mușchii nu se întîlnește rar și deseori, el reprezintă o dificultate diagnostică autentică. Pacientul se adresează medicului — de obicei după consultarea a numeroși alți confrați — pentru dureri generalizate, continue, zi și noapte, apărute de mai mult timp.

Prima cursă de care trebuie să ne ferim este lipsa de încredere în afirmațiile bolnavului sau, dimpotrivă, agresivitatea exprimată deschis sau nu față de caz.

După o anamneză răbdătoare trebuie să deosebim falșii polialgici de adevărații pacienți. Astfel, falsul polialgic dramatizează suferința, face comparații cu bolile reumatice ale rudelor sau vecinilor, se plînge de dureri la palparea oricărei zone articulare sau musculare din organism, de obicei chiar de la simpla atingere tegumentară.

Pacientul care se plînge însă de dureri focale (focare dureroase) trebuie urmărit pentru organicitatea afecțiunii. Evidențierea anamnestică a debutului recent al polialgiei orientează de asemenea diagnosticul spre organicitate.

Polialgiile acute sînt foarte rar psihogene. Dintre ele trebuie să diferențiem prin examen obiectiv poliartritele acute. Chiar atunci cînd boala debutează printr-o poliartrită acută, pacientul afirmă că simte o durere difuză articulară, musculară, tegumentară, osteocopă.

În fața unui polialgic febril se impune orientarea anamnezei dirijate și a investigațiilor, către polialgiile de origine virală, bacteriană sau colagenotică.

Hepatita virală poate debuta, uneori cu două săptămîni înaintea icterului, prin poliartralgii sau poliartrite cu sau fără polimialgii. Anamnestic trebuie să insistăm asupra contextului epidemiologic (contact, injecții, perfuzii sanguine). Urmărim prezența asteniei, sindromului dispeptic și erupțiilor urticariene sau purpurice.

Investigațiile biologice care servesc confirmării sînt : prezența antigenului Australia, în ser sau în lichidul sinovial, creșterea de 10 ori

Scanned with OKEN Scanner

sau în dinamică (2 probe la 24 ore) a transaminazelor glutam-piruvice sau glutam-oxalice (T.G.P., T.G.O.), creşterea fierului seric.

Gripa este relativ uşor de diagnosticat, prezentînd în contextul epidemiologic polimialgii, curbatură, semne de afectare a căilor respiratorii.

Rubeola determină la adult poliartrite, poliartralgii, polimialgii. Deoarece erupţia este precoce şi tipică, în cazul asocierii cu adenopatii suboccipitale şi plasmocitoză sanguină, diagnosticul este facil.

Boala Bornholm se suspicionează în cazurile la care se instalează brusc o durere toracică laterală sau toracoabdominală exacerbată de inspir sau tuse.

Febra, cefaleea şi rezistenţa durerii la antalgice, la care se adaugă palparea unor muşchi dureroşi pe spaţiile intercostale şi ascultarea (inconstantă) a unor frecături pleurale permit orientarea către diagnosticul de boală Bornholm.

Confirmarea se face prin urmărirea pacientului, care se vindecă fără sechele în 5-10 zile sau prin cultivarea virusului Coxsackie din faringe (la început) sau fecale (pînă la 15 zile). Mai pot fi evidenţiaţi şi dozaţi anticorpi neutralizanţi specifici.

Neuropatiile virale pot debuta cu mialgii difuze, după care se instalează semnele neurologice de poliomielită anterioară acută (practic absentă în ţara noastră) sau poliradiculo-nevrită Guillain-Barré.

Endocarditele bacteriene debutează, la jumătate din cazuri prin polimialgii, poliartralgii, artrite şi rahialgii febrile. Apariţia acestor simptoame trenante la purtătorul unei valvulopatii (reumatismale) sau a unor vicii congenitale de cord obligă la investigarea pacientului prin hemoculturi repetate (4-6 în primele 24 ore), examen de urină (modificat precoce), observaţie clinică zilnică pentru urmărirea eventualelor modificări stetacustice.

Bruceloza reprezintă un diagnostic care se afirmă rar. Asocierea anamnestică a contextului epidemiologic (zootehnie, laboratoare de bacteriologie veterinară) cu prezenţa febrei, poliartralgiilor, polimialgiilor, asteniei, transpiraţiilor profuze determină investigarea hemogramei (leucopenie), eritrosedimentării (moderat afectate) şi a seroreacţiei Wright.

Sindromul Reiter poate debuta cu poliartrită relativ fixă şi febră, fără a se asocia de la început tetrasindromul caracteristic. Trebuie suspectat ori de cîte ori la un poliartritic se semnalează o uretrită cronică nespecifică.

Reumatismul articular acut este sugerat de obicei la adultul tînăr de notificarea în antecedentele personale a unui atac anterior. Artropatiile survenite brusc, cu caracter migrator-saltant impun anamneza dirijată în legătură cu o infecţie streptococică premonitorie, pe care pacientul neglijează a o menţiona, dar şi-o reaminteşte.

Leucocitoza, creşterea marcată a V.S.H., a α_2-globulinelor, a fibrinogenului şi a titrului A.S.L.O. confirmă diagnosticul de R.A.A.

Poliartrita lupusului eritematos sistemic seamănă clinic foarte mult cu reumatismul articular acut, dar caracterul saltant lipsește, anamneza nu poate depista infecția streptococică, iar erupția cutanată alături de leucopenie și evidențierea prezenței anticorpilor anti-ADN nativ ori a celulelor LE în titru mare, orientează ferm diagnosticul.

Polimiozita și dermatomiozita debutează subfebril prin poliartralgii cu caracter inflamator (nocturn-matinal), polimialgii predominent în centuri, pierdere ponderală, astenie musculară.

Examenul obiectiv decelează fie faciesul tipic dermatomiozitic (roz-violaceu), fie mușchii scheletici inflamați și dureroși la palpare. În asemenea situații se urmăresc biologic enzimele „musculare" (creatinfosfokinaza) și nivelul creatinei sanguine și urinare, care cresc semnificativ.

Electromiograma este prețioasă, dar confirmarea bolii se face bioptic.

Trichinoza musculară apare familiar (consumul cărnii aceluiași animal), cu dureri musculare vii, poliartralgii, erupții cutanate urticariene. Eozinofilia marcată îndrumă către biopsia musculară, i.d.r. la trichină și teste imunologice care confirmă diagnosticul.

Pancreatita acută cu poliartrita citosteatonecrotică afectează sever articulațiile în contextul sindromului digestiv. Rezistența la antiinflamatoare, nodulii subcutanați citosteatonecrotici, peritonita și focarele osoase de citosteatonecroză (evidențiabile radiologic) se constituie în argumente pentru dozarea enzimelor pancreatice serice și urinare.

Pseudopoliartrita rizomelică se prezintă la consultație ca o afecțiune survenită la pacienții peste 55 ani, cu dureri articulare și musculare predominente la umeri și șolduri, avînd caracter inflamator (nocturn-matinal). Creșterea constantă a VSH și palparea (inconstantă) a cordonului de arterită temperală orientează substanțial diagnosticul.

Polialgiile cronice. Lequesne (1976) consideră cronice polialgiile care trenează de peste trei luni.

Dintre reumatismele inflamatorii importante, numai *poliartrita psoriazică* evoluează o vreme cu polialgii nedefinite, înaintea erupției psoriazice.

Poliartrita reumatoidă și spondilartrita anchilopoietică, marile boli reumatismale, debutează foarte rar prin polialgii, fiind recunoscute în general relativ ușor.

Sindromul tunelului carpian se poate manifesta prin acroparestezii difuzînd în întreg membrul superior, deseori bilateral, cu exacerbare nocturnă. Semnul Tinnel poate servi orientării spre sindromul de canal carpian ligamentar sau tenosinovial, deoarece deformările osoase (de obicei în cadrul P.R.) sînt evidente. Testul infiltrației a 20-30 mg Depot Medrol (sau Volon) în fiecare canal carpian, care produce în mod obișnuit o ameliorare clinică de cîteva săptămîni, poate servi retroactiv diagnosticului.

Scanned with OKEN Scanner

Poliartrita lupusului eritematos sistemic seamănă clinic foarte mult cu reumatismul articular acut, dar caracterul saltant lipsește, anamneza nu poate depista infecția streptococică, iar erupția cutanată alături de leucopenie și evidențierea prezenței anticorpilor anti-ADN nativ ori a celulelor LE în titru mare, orientează ferm diagnosticul.

Polimiozita și dermatomiozita debutează subfebril prin poliartralgii cu caracter inflamator (nocturn-matinal), polimialgii predominent în centuri, pierdere ponderală, astenie musculară.

Examenul obiectiv decelează fie faciesul tipic dermatomiozitic (roz-violaceu), fie mușchii scheletici inflamați și dureroși la palpare. În asemenea situații se urmăresc biologic enzimele „musculare" (creatinfosfokinaza) și nivelul creatinei sanguine și urinare, care cresc semnificativ.

Electromiograma este prețioasă, dar confirmarea bolii se face bioptic.

Trichinoza musculară apare familiar (consumul cărnii aceluiași animal), cu dureri musculare vii, poliartralgii, erupții cutanate urticariene. Eozinofilia marcată îndrumă către biopsia musculară, i.d.r. la trichină și teste imunologice care confirmă diagnosticul.

Pancreatita acută cu poliartrita citosteatonecrotică afectează sever articulațiile în contextul sindromului digestiv. Rezistența la antiinflamatoare, nodulii subcutanați citosteatonecrotici, peritonita și focarele osoase de citosteatonecroză (evidențiabile radiologic) se constituie în argumente pentru dozarea enzimelor pancreatice serice și urinare.

Pseudopoliartrita rizomelică se prezintă la consultație ca o afecțiune survenită la pacienții peste 55 ani, cu dureri articulare și musculare predominente la umeri și șolduri, avînd caracter inflamator (nocturn-matinal). Creșterea constantă a VSH și palparea (inconstantă) a cordonului de arterită temperală orientează substanțial diagnosticul.

Polialgiile cronice. Lequesne (1976) consideră cronice polialgiile care trenează de peste trei luni.

Dintre reumatismele inflamatorii importante, numai *poliartrita psoriazică* evoluează o vreme cu polialgii nedefinite, înaintea erupției psoriazice.

Poliartrita reumatoidă și spondilartrita anchilopoietică, marile boli reumatismale, debutează foarte rar prin polialgii, fiind recunoscute în general relativ ușor.

Sindromul tunelului carpian se poate manifesta prin acroparestezii difuzînd în întreg membrul superior, deseori bilateral, cu exacerbare nocturnă. Semnul Tinnel poate servi orientării spre sindromul de canal carpian ligamentar sau tenosinovial, deoarece deformările osoase (de obicei în cadrul P.R.) sînt evidente. Testul infiltrației a 20-30 mg Depot Medrol (sau Volon) în fiecare canal carpian, care produce în mod obișnuit o ameliorare clinică de cîteva săptămîni, poate servi retroactiv diagnosticului.

Scanned with OKEN Scanner

Colagenozele majore : *lupusul eritematos sistemic, polimiozita, poliarterita nodoasă şi sclerodermia* pot îmbrăca, îndeosebi la debut, masca polialgiilor articulare şi musculare, dar orientarea clinică rezultă din asocierea febrei, artropatiilor, modificărilor cutaneo-musculare şi alterarea probelor biologice de inflamaţie alături de manifestări disimune.

Poliartrozele determină, la debut, dureri articulare şi osteocope difuze, meteo-dependente. Examenul clinic trebuie să urmărească deformările articulare, depunerile de mase lipoidice periarticulare (genunchi), nodulii Heberden sau Bouchard, hipomobilitatea coloanei cervicale şi lombare, cracmentele articulare. Lipsa semnelor biologice de inflamaţie şi modificările radiologice precoce de tip artrozic orientează diagnosticul.

Osteomalacia se manifestă în mod particular prin dureri lombo-pelvi-crurale, dar uneori difuze, îndeosebi la mobilizare, care se face cu greutate, prin sprijin. Presiunea proeminenţelor osoase generează durere. Fracturile spontane apar frecvent şi interesează bazinul, coloana vertebrală şi oasele lungi, deformîndu-le. Astenia musculară cu dureri osteocope trebuie să îndrepte întotdeauna raţionamentul spre excluderea polimiozitei sau miasteniei, fără a neglija niciodată investigarea metabolismului fosfocalcic. Osteomalaciile de aport se caracterizează prin hipocalciurie sub 80 mg/24 h, iar cele renale prin tabloul biologic al unei hipofosforemii asociate hipercalciuriei. Radiologic, se evidenţiază fracturile (spontane) pe fondul modificărilor tramei osoase, subţierii corticalei şi lărgirii canalului medular („os de sticlă"). În oasele lungi se remarcă striul Looser în diafize (imagini lineare transversale de hipertransparenţă).

O parte din osteomalacii sînt sensibile terapeutic la doze mari de vitamină D_2.

Dureri osteocope difuze pot fi întîlnite şi în *hiperparatiroidii* (diagnostic biologic), *mielomul multiplu* (diagnostic radiologic, medulogramă, dozarea proteinelor serice cantitativ şi calitativ), *metastazele osoase multiple* (diagnostic radiologic în cazuri de neoplasm de sîn, prostată, rinichi, stomac — uneori diagnosticul tardiv al neoplasmului primar pleacă de la descoperirea metastazei osoase —, *leucozele acute* (diagnostic citologic).

Alcoolismul cronic comportă deseori mialgii difuze, probabil prin mecanism hipovitaminic. Anamneza dirijată poate orienta clinicianul.

Tratamentul prelungit cu *fenobarbital* (îndeosebi la epileptici) poate genera, după cîţiva ani de tratament, alături de artrita gardenalică subacută, polialgii difuze şi manifestări algodistrofice plurifocale. Relaţia durere-fenobarbital este greu de afirmat înaintea excluderii afecţiunilor reumatismele posibile. Testul sevrării fenobarbitalului devine deosebit de util.

Abuzul de *laxative* sau *diuretice* poate fi urmat de polialgii (predominent musculare, periarticulare), hipokaliciţia explicînd aceste manifestări clinice. Electrocardiograma, electromiograma şi dozarea pota-

siului seric și urinar (kaliemie sub 3,5 mEq/l) orientează atitudinea terapeutică de corectare electrolitică.

Diabetul se complică, în evoluția sa, cu neuro-miopatia diabetică, pluricarențială și ischemică. Durerile difuze pot îmbrăca caracter acut, hiperalgic, rezistente la antialgicele obișnuite, evoluînd ondulator, cu remisiuni surprinzătoare și recaderi neașteptate, chiar sub tratament de echilibrare diabetică, anabolizante, vitamine (complexul Sansurdal pare a fi cu deosebire indicat aici).

Mixedemul cuprinde, în tabloul clinic polialgii difuze, axiale și articulare, acroparestezii dureroase și astenie musculară. Dureri multiple, de obicei poliarticulare și osteocope, se întîlnesc în *spasmofilie,* care se urmărește clinic prin observarea unghiilor, a semnului Chvosteck și paraclinic prin dozarea calciului sanguin și prin electromiograma în hiperventilație.

Am întîlnit uneori în practica clinică dureri difuze osteoarticulare, nesistematizate în hiperuricemii (fără gută articulară), dislipidemii, poliglobulii, hepatită cronică activă, porfirie primară sau porfirie secundară tardivă, boala Parkinson, menopauza patologică, hiperestrogenism.

După eliminarea organicității polialgiilor rămîn, destul de frecvente, cauzele psihogene. Deseori, după epuizarea mijloacelor antalgice, administrarea unor sedative, efectuarea unei minime psihoterapii, consolidarea încrederii pacientului în medicul care îl îngrijește permanent, reprezintă calea spre succesul terapeutic.

Uneori revenirea pacientului la consult reumatologic se justifică prin „refugierea" psihologică în boala reumatică, manifestare maladivă a nevrozei. Acest pacient trebuie confiat psihiatrului și psihologului.

Alteori, medicul greșește prin amplificarea „suferinței" anorganice datorită atenționării pacientului asupra prezenței unor semne clinice sau radiologice (spre exemplu un osteofit anterior), fără semnificație deosebită.

Datorită implicațiilor psihosomatice în condițiile vieții contemporane reumatologul trebuie să asculte mai mult, să conducă anamneza prin întrebări fără răspunsuri sugerate, să cunoască bine pacientul și condițiile sale de viață, pentru a evita amplificarea suferinței psihogene cu „țintă" osteoarticulară a unui număr din ce în ce mai mare de pacienți.

GONARTRITA IZOLATĂ A ADULTULUI TÎNĂR

Gonartrita izolată apare la vîrsta adultului tînăr ca o afecțiune de natură inflamatorie sau traumatică. Ea reprezintă un moment clinic precedat de poliartralgii sau urmat de alte artrite inflamatorii ori afectări viscerale.

Scanned with OKEN Scanner

La contactul cu pacientul care acuză tumefierea și dureri într-una din articulațiile genunchilor medicul trebuie să aprecieze dacă se află în fața unei autentice artrite (cu semnele clasice ale inflamației : calor, tumor, dolor, rubor, functiolaesa). Se exclud de la început : genunchiul lax (patela foarte mobilă), infecțiile tegumentare acute interesînd genunchiul (diagnostic dificil : pielea este lucioasă, roșie, fierbinte, foarte dureroasă la atingere, apare adenopatie satelită, se remarcă trenee limfatice pe coapsă), bursita prerotuliană (evidențiere anamnestică a traumatismului, durere la contracția cvadricepsului cu opoziție), tumorile osoase diartrodiale (în osteosarcom lipsesc semnele locale de inflamație, articulația este mobilă pasiv, iar radiografia tranșează diagnosticul).

Anamneza trebuie să insiste asupra factorului traumatic, urmărind evenimentele mecanice deosebite cărora, uneori, pacientul nu le acordă mare importanță. Alteori bolnavul este tentat să lege apariția artritei de momente traumatice al căror rol este exagerat.

Examenul clinic al articulației este necesar să urmărească mobilitatea activă a genunchiului (balansare la marginea patului), care se poate „bloca" în cazul rupturii de menisc, zgomotele articulare (cracmentele auzite și palpate la mobilizarea pasivă), durerea la manevra de punere în tensiune a ligamentelor încrucișate (în caz de entorsă).

Puncția articulară poate extrage lichid hemoragic, care, după excluderea hemofiliei, constituie un semn prețios pentru artrita traumatică. Trebuie să menționăm faptul că uneori, lichidul articular traumatic nu este hemoragic.

Radiografia articulației aduce uneori un aport important la diagnostic : fisuri osoase, bascularea condililor pe platoul tibial prin ruptura meniscului.

În centrele utilate artroscopia evidențiază eventuale fisuri sau rupturi ale formațiunilor meniscale sau ligamentare intra-articulare.

O dată exclus factorul traumatic, anamneza trebuie să insiste dirijat asupra posibilei infecții streptococice premonitorii (scarlatină, amigdalită, sinuzită, abces dentar, avort septic), a contactului tuberculos sau antecedentelor tuberculoase. Se va urmări posibilitatea existenței psoriazisului (atenție la pielea păroasă a capului), a iridociclitei reumatismale recidivante, a uretritei cronice nespecifice, a tulburărilor intestinale, a consumului cronic de fenobarbital, a erupțiilor cutanate.

Caracterul recidivant al gonartritei trebuie reținut.

Examenul clinic general cuprinde observarea celorlalte articulații, examinarea pielii (inclusiv cea păroasă), a organelor genitale, căutarea focarelor infecțioase mai frecvente, auscultația cordului și palparea eventualelor adenopatii.

În cazurile în care din anamneză și examenul clinic nu s-a realizat orientarea diagnostică, la pacienții fără un profil patologic determinabil se vor face următoarele investigații paraclinice necesare : viteza de sedimentare a hematiilor, hemograma, fibrinogenemia, titrul

Scanned with OKEN Scanner

A.S.L.O., proteinograma electroforetică, uricemia, R.B.W., radiografia genunchiului (față și profil, comparativ cu cel sănătos) și a articulațiilor sacroiliace (la bărbat), i.d.r. la tuberculină P.P.D. 2 u., examenul lichidului sinovial (citologic, culturi, enzimologic și imunologic).

Biopsia sinovială (tehnica Polley-Bickel) stabilește diagnosticul cazurilor neprecizate prin metodele anterior menționate la 50% din pacienți (GUIRAUDON — 1972).

Noi am apreciat (E. Turcu, I. Urseanu, Al. Efanov — 1975), că urmărirea evoluției gonartritei prin examene clinico-radiologice periodice poate ameliora diagnosticul etiologic al gonartritei izolate, criteriul evolutiv căpătînd astfel o pondere deosebită. Tratînd 56 pacienți (bărbați tineri) cu gonartrite izolate, internați în Spitalul militar central, E. Turcu, I. Urseanu și Al. Efanov au comunicat în 1975 un procent de 70% cazuri la care s-a putut preciza etiologia artritei, după o observație medie de 1 an. Astfel, la acest lot omogen de bărbați tineri, gonartrita a apărut la 20 cazuri în cadrul spondilartritei anchilopoietice (55%), la 8 cazuri în cursul reumatismului articular acut, la 4 cazuri postanginos, la 2 cazuri în cadrul poliartritei reumatoide seronegative și cîte un caz de reumatism psoriazic, sindrom Reiter și artrită bacteriană de Klebsiella. În studiul nostru, frecvența crescută a spondilartritei anchilopoietice, forma periferică, se datorează, pe de o parte, omogenității lotului (pe loturi neomogene Leguesne găsește incidența spondilartritei anchilopoietice la 25%) și, pe de altă parte, preocupării deosebite a autorilor de a ameliora diagnosticul precoce al spondilitei.

Pentru bărbatul tînăr, gonartrita izolată apare îndeosebi la debutul sau în cursul evoluției *spondilartritei anchilozante*. La acest diagnostic conduc fie prezența concomitentă a unor lombosacralgii trenante cu caracter matinal, însoțite de redoare, fie evidențierea anamnestică a unei iridociclite „reumatismale" în antecendentele recente, fie asocierea unei talalgii, fie rezistența la tratamentul penicilino-salicilic.

Avînd în vedere frecvența mare a acestei etiologii noi practicăm în toate aceste cazuri, la adultul tînăr, radiografia articulațiilor sacroiliace și a coloanei vertebrale la joncțiunea dorso-lombară. Sensibilizarea examenului radiologic prin radiografii mărite, tomografii și radiografii în incidență oblică la 45° se face ori de cîte ori radiografia inițială prezintă elemente insuficient de clare ale afectării interliniei articulare.

De mare ajutor este evidențierea antigenului de histocompatibilitate B_{27} în grupa H.L.A. Probele biologice de inflamație, moderat afectate, nu prezintă interes diagnostic deosebit pentru diferențiere de alte reumatisme inflamatorii.

Monoartrita din cadrul *reumatismului articular acut* se suspicionează în cazul precizării anamnestice a anginei acute sau a abcesului dentar, la pacienții febrili sau la pacienții la care gonartrita s-a instalat după prinderea altei articulații care, la examenul obiectiv actual, este normală. Diagnosticul se confirmă biologic prin leucocitoză,

eritrosedimentare mare, hiperinoză, hiper α_2-globulinemie, titrul A.S.L.O. crescut, lichid sinovial puriform aseptic (rareori sîntem nevoiți să puncționăm articulația în aceste cazuri). Într-un singur caz (din 8) E.K.G. a evidențiat prelungirea intervalului P.R.

Răspunsul spectacular (retrocedare în 48 ore) la tratamentul penicilino-salicilic reprezintă, pentru diagnosticul diferențial (îndeosebi cu spondilartrita anchilopoietică), un argument valoros.

Gonartrita *postanginoasă subacută* prezintă caracterele anamnestice, clinice, biologice și testul terapeutic asemănătoare reumatismului articular acut dar atenuate, fără a se remarca afectare cardiacă.

Poliartrita reumatoidă se poate manifesta, în forma seronegativă a bărbatului, dar și la debutul bolii pentru femei, printr-o gonartrită izolată, rezistentă la cura penicilino-salicilică, evoluînd trenant, cu panus sinovial bogat, cu exces de lichid sinovial care face să bombeze fundurile de sac sinoviale.

Diagnosticul se precizează cu dificultate. După evidențierea caracterului „reumatoid" al lichidului sinovial (celularitate, ragocitoză, complement scăzut), biopsia sinovială efectuată cu acul Polley-Bickel sau prin incizia articulației confirmă etiologia reumatoidă prin examenul histologic care răspunde criteriilor A.R.A.

Probele biologice de inflamație, evidențierea factorilor reumatoizi prin reacțiile de aglutinare și testele imunologice serice nu prezintă în forma monoarticulară specificitate, fiind în marea majoritate a acestor cazuri negative sau moderat și inconstant afectate. Ameliorarea evidențierii factorilor reumatoizi se face prin testul de imunocitoaderență al „rozetei reumatoide", care capătă astfel o valoare deosebită.

Gonartrita psoriazică se întîlnește relativ rar, boala afectînd cu predilecție articulațiile piciorului. De obicei artrita survine după apariția leziunilor tegumentare, care trebuie căutate cu atenție și în pielea păroasă a capului. Relația psoriazis-artrită se stabilește uneori cu dificultate, dar în cazul evidențierii inflamației biologice (hiper α_2-globulinemie, hiperinoză, proteina C reactivă) aceasta este evidentă. La nevoie, biopsia sinovială descoperă o sinovită cu fibroză perivasculară marcată.

În *sindromul Reiter*, gonartrita izolată ca artropatie se asociază obligator prezenței uretritei cronice nespecifice (cu incluziuni vacuolare în celulele epiteliale din secreție) și variabil iridociclitei, conjunctivitei și enteropatiei descrise clasic în tetrasindromul cunoscut. Elementele citate pot surveni succesiv, dar gonartrita și uretrita sînt absolut necesare pentru susținerea diagnosticului. Testele de inflamație sînt constant afectate la o intensitate moderată, complementul seric devine scăzut, prinderea sacroiliacă este posibilă, iar artropatia are o tendință deosebită spre recidivare.

Probele imunologice care subliniază contactul cu mycoplasmele posibil patogene, deși nu au intrat în rutina clinică, deschid perspec-

Scanned with OKEN Scanner

tive de diferențiere (testul transformării limfoblastice la antigen mycoplasmatic).

Artrita acută cu piogeni survine fie prin pătrunderea directă a germenului în articulație (traumatisme, injectări articulare septice), fie prin vehicularea sa pe cale sanguină.

Artrita prezintă caractere acute cu febră mare, impotență funcțională marcată și dureri lancinante de repaus.

Lichidul sinovial este puriform hemoragic și cultura sa izolează germenul, care poate fi evidențiat și pe frotiu direct.

Leucocitoza cu neutrofilie nu servește diagnosticului diferențial cu monoartrita din reumatismul articular acut.

Este total contraindicat testul terapeutic la corticoizi, care se recomanda la începuturile corticoterapiei.

Reumatismul palindromic poate îmbrăca tabloul gonartritei izolate recidivantă ciclic. Criza fluxionară durează 2—7 zile, se instalează brusc, fiind precedată de parestezii și uneori prurit.

Artrita palindromică se prezintă ca o artropatie acută, cu periartrită, uneori pseudoflegmonoasă, deosebit de dureroasă, cu impotență funcțională importantă și afectare variabilă a problelor biologice de inflamație. După 2—7 zile artropatia cedează relativ brusc, chiar și fără tratament, pentru ca să revină ciclic, după o perioadă medie de 2—3 luni.

Observația îndelungată a cazurilor tipice a demonstrat că numeroși pacienți dezvoltă cu timpul poliartrită reumatoidă (Ward — 33%; Renier — 38%). Reumatismul palindromic apare astfel ca un model anafilactic de debut al poliartritei reumatoide.

În alte cazuri artritele palindromice preced cazurile tipice de gută articulară, forma poliartritică.

Alte artropatii rare care pot afecta singular genunchiul sînt: *artropatia hemofilică* (bărbat tînăr, legătură cu microtraumatismul, teste de inflamație negative, lichid sinovial hemoragic, timp de coagulare și Howell prelungite mult), *sinovita hemopigmentară viloasă* (diagnostic rar intraoperator sau prin puncție-biopsie); *filarioza articulară* (parazitoză mediteraniană intens eozinofilică, vizualizarea parazitului la artroscopie), *pasteurelloza articulară* (antropozoonoză la vînători, pădurari, blănari cu artropatie de inoculare și adenopatie satelită abcedată; diagnosticul se face prin i.d.r. la tularină și inocularea puroiului ganglionar la cobai); *sarcoidoza articulară* (anergie tuberculinică, biopsie cu granulomul sarcoidotic).

Gonartrita singulară poate apare ca formă clinică rară și în *sindromul Behçet* (aftoza genitală obligatorie), *bolile inflamatorii intestinale* (boala Crohn, boala Wipple, rectocolita ulcero-hemoragică), *colagenozele majore* (lupus eritematos sistemic și sclerodermie).

Un loc aparte îl acupă *gonartrita tuberculoasă* care survine la pacienții cu antecedente bacilare, evoluează trenant pe fondul afectării

stării generale, se instalează ca o artrită cu semne locale de inflamație moderate.

Abcesul reapare tardiv la bolnavi netratați.

Lichidul sinovial prezintă celularitate globală ridicată cu predominența mononuclearelor, glicosinovie foarte scăzută, bacilul Koch evidențiabil direct sau în culturi.

Intradermoreacția la tuberculină și radiografia articulară ajută substanțial la afirmarea diagnosticului.

În fața unei gonartrite izolate, dacă anamneza și examenul clinic general nu pot preciza etiologia sa, medicul trebuie să facă apel la examenul lichidului sinovial, la biopsia sinovială și la testele imunologice. Dacă nici acestea nu sînt de un real ajutor, atunci observarea periodică a pacientului constituie elementul care permite afirmarea diagnosticului etiologic și trecerea la terapia eficace.

UMĂRUL DUREROS

Umărul dureros și de cele mai multe ori cu mobilitatea limitată este o suferință frecventă cauzată de boli inflamatorii, traumatice, infecțioase, degenerative și microcristaline.

Pacientul se prezintă la consultație pentru dureri care imobilizează parțial sau total cea mai mobilă articulație a organismului.

Anamneza trebuie să urmărească dirijat factorul traumatic (profesional, sportiv, accidental), posibilitatea existenței unor infecții focale sau de organ recente, diabetul zaharat (la caz sau în antecedentele heredocolaterale), coexistența unor artropatii sau suferințe inflamatorii ale coloanei vertebrale, efectuarea unor tratamente locale recente (infiltrații intraarticulare).

Se va analiza de asemenea suferința umărului în contextul clinic general, urmărindu-se debutul uni- sau bilateral al bolii, brutal sau lent-progresiv, asocierile morbide și răspunsul la tratamentele încercate pînă la examenul medical actual.

Durerea trebuie analizată insistent : sediul (anterior, lateral, posterior), iradierea (inferioară pentru nevralgia cervico-brahială), orarul mecanic (exacerbare la eforturi) sau inflamator (exacerbare nocturnă cu redoare matinală), și factorii declanșanți (frig, mișcări particulare, ciclu menstrual la femei, consum de droguri).

Mobilitatea articulară se urmărește prin examen blînd, după obișnuirea pacientului cu medicul, avînd în vedere variabilitatea extraordinară a pragurilor de recepție algică.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a obține informații obiective asupra mobilității umărului în diverse planuri pacientul va fi invitat să execute mișcări active pînă la limita pe care o consideră de netrecut. Cu blîndețe, prin susținerea pasivă se continuă mișcarea, care, de cele mai multe ori, se efectuează astfel satisfăcător, înlăturînd suspiciunea inițială de umăr blocat.

La examenul obiectiv, inspecția atentă poate decela asimetrii de poziție, atitudine antalgică, dezaxări, tumefieri, amiotrofii periarticulare, modificări tegumentare.

Palparea generează exacerbarea durerii în punctele : subcoracoidian (anterior), culisei bicipitale (extern), subacromial (extern), acromio-clavicular (superior) și dorsal.

Bursa subacromiodeltoidiană poate bomba în inflamațiile acute. Tumorile primare ale capului humeral devin palpabile, iar adenopatiile satelite interesează grupele axilar, supraclavicular sau laterocervical.

Integritatea și funcționalitatea structurilor musculo-tendinoase ale umărului pot fi controlate prin efectuarea unor mișcări cu contrapresiune și prin electromiograme.

Radiografia umărului „de față" trebuie completată la nevoie prin radiografia „în fals profil" (cu mîna la ceafă), tomografii, artografii (pneumo- sau cu substanțe de contrast), artropneumotomografii.

Investigațiile biologice care se impun de la început trebuie să urmărească și să confirme supoziția clinică de artrită inflamatorie (eritrosedimentare, α_2-globulinemie, fibrinogenemie, proteina C reactivă, examen citologic, enzimologic și imunologic al lichidului sinovial, biopsie sinovială — foarte delicată la umăr — de cele mai multe ori intraoperator), artrită infecțioasă (leucocitoză, examen citobacteriologic al lichidului sinovial puriform), artrită microcristalină (examen cristalografic al lichidului sinovial la microscopul cu lumină polarizată, dozare a acidului uric seric) sau artropatie traumatică (lichid sinovial hemoragic).

În ordinea frecvenței (Fabre — 1975), suferințele umărului urmărite etiologic sînt : periartrite (75%), artrite și osteoartropatii inflamatorii, infecțioase, traumatice, microcristaline (20%) și dureri proiectate în regiunea umărului (5%).

Periartrita scapulo-humerală, cu cele patru variante clinice ale sale, umărul dureros simplu, umărul dureros acut, umărul blocat nedureros și umărul pseudoparalizat, se suspicionează în toate cazurile. Confirmarea diagnosticului se face prin examenul clinic care decelează dureri vii la anumite mișcări (abducția și rotația externă pentru tendinita subspinosului, flexia antebrațului cu supinație forțată pentru tendinita lungului biceps, rotația internă pentru tendinita subscapularului), radiografia umărului (calcifieri capsulare, bursale sau tendinoase, ascensionarea capului humeral în caz de ruptură a rotatorilor) și artrografia (în caz de capsulită retractilă).

Umărul algodistrofic apare în contextul clinic al prezenței discartrozei cervicale, a tumorilor de dom pleural sau a afecțiunilor intrato-

Scanned with OKEN Scanner

racice generatoare de reflexe viscerale (infarct miocardic, angină pectorală, t.b.c. pulmonară, exereze pulmonare).

Boala evoluează către capsulită retractilă.

Traumatismul articular recunoscut anamnestic obligă la radiografierea umărului care poate evidenţia fracturi epifizare sau fracturi pe os patologic (demineralizat sau cu metastaze).

Artrita tuberculoasă scapulo-humerală, localizare relativ rară a bolii, se prezintă — la tînărul cu antecedente bacilare — sub tabloul clinic al osteoartritei, avînd radiografic următoarele semne : pensarea spaţiului articular, estomparea articulară şi geodele epifizare. Intradermoreacţia la tuberculină (P.P.D.) şi inocularea lichidului sinovial la cobai confirmă diagnosticul.

Artritele septice debutează brutal, cu dureri lancinante de repaus, cu semne locale de inflamaţie acută severă, cu febră, leucocitoză, lichid sinovial puriform-hemoragic, cu semne radiologice de erodare epifizară (mai evidente tomografic).

Artrita prin *osteita echinocociană* de vecinătate se evidenţiază radiologic (imagini multilacunare în humerus).

Artritele inflamatorii apar ca afectări scapulo-humerale, rareori singulare în cadrul marilor reumatisme cunoscute.

Poliartrita reumatoidă interesează tardiv umărul, după ce tabloul clinico-biologic se conturează de manieră patognomonică. Pentru cazurile izolate, artrita singulară poate fi diagnosticată cu ajutorul testelor imunologice de evidenţiere precoce a factorilor reumatoizi („rozeta reumatoidă"), al biopsiei sinoviale şi al radiografiei articulaţiei.

În cursul *spondilartritei anchilozante* umărul este afectat bilateral, la formele cu rizomelizare superioară, prin artrite cu panus sinovial invadant, prezentînd eroziuni ale interliniului articular (radiologic), anchiloză în poziţii vicioase, semne biologice de inflamaţie persistentă.

Prezenţa semnelor centrale, vertebrale uşurează diagnosticul.

Reumatismul psoriazic determină deseori afectare de tip inflamator a articulaţiei scapulo-humerale. Prezenţa leziunilor tegumentare şi a semnelor biologice de inflamaţie permit susţinerea diagnosticului.

Guta articulară afectează rar umărul în forma monoartropatică, dar poate determina atingeri în forma poliarticulară. Diagnosticul se bazează pe caracterul brutal al debutului, ameliorarea matinală a durerii, hiperuricemie şi evidenţierea cristalelor uratice transleucocitare în lichidul sinovial.

Condrocalcinoza nu afectează de regulă articulaţia umărului.

Boala calcifierilor tendinoase multiple interesează cu predilecţie umărul, cristalele de hidroxilapatită fiind evidenţiabile în lichidul sinovial. Calcifierile tendinoase vizibile radiologic (subspinosul) pot dispare după infiltraţii locale cu corticoizi.

Artroza umărului apare la adultul tînăr obez, diabetic, după microtraumatisme repetate şi se confirmă radiografic prin prezenţa osteofitelor (uneori gigante) şi osteoporoza capului humeral şi al glenei.

Scanned with OKEN Scanner

Siringomielia determină tumefiere nedureroasă cu mobilitate puţin afectată a umărului, contrastînd cu semnele radiologice ce evidenţiază distrucţii monstruoase şi reconstrucţii anarhice impresionante.

Artrita gardenalică scapulo-humerală apare la pacienţii care au folosit îndelungat fenobarbitalul (epileptici, nevrotici), atenuîndu-se la întreruperea administrării drogului. Semnele biologice de inflamaţie sînt reduse.

Osteonecroza capului humeral (boala Panner) are condiţionare traumatică, dar apare îndeosebi la pacienţi vasculari, dislipidemici, diabetici sau dispurinici.

Diagnosticul se face radiologic.

Artropatia hemofilică, care apare foarte rar la umăr, se evidenţiază spontan sau după mici traumatisme. Diagnosticul se susţine în baza anchetei familiare, prezenţei echimozelor şi investigării coagulării la etaj trombinic.

Tumorile osoase primitive (benigne sau maligne) metastazele osoase, mielomul multiplu, osteomalcia sau boala Pasget pot determina dureri în umăr, diagnosticul plecînd în fiecare caz de la radiografia articulaţiei care surprinde o porţiune mai mare din humerus. Durerea proiectată în umăr obligă clinicianul la excluderea afecţiunilor, situate la distanţă.

Discartroza cervicală determină o durere descendentă difuză care se poate proiecta pînă la umăr. Limitarea mobilităţii segmentului cervical al coloanei şi osteoporoza evidenţiată radiologic stabilesc diagnosticul.

Nevralgia cervico-brahială C_5 îşi situează suferinţa dureroasă în aria umărului, ca şi *sindromul Parsonage şi Turner* (radiculalgie C_5 şi C_6) care apare la tinerii militari purtători ai armei sau ai altor greutăţi pe umeri şi spate. Cu timpul se instalează o hipotrofie musculară perihumerală simulînd umărul pseudoparalizat.

Electromiograma facilitează diagnosticul.

Cardiopatia ischemică dureroasă determină, în toate cele trei forme ale sale, dureri iradiate în umărul stîng (deseori în ambii umeri); anamneza poate scăpa uneori debutul retrosternal al durerii, dar apariţia acesteia în efort şi cedarea ei în 3-5 minute de repaus obligator trebuie să conducă spre investigaţii coronariene.

Dificil apare diagnosticul la pacienţii cu infarct miocardic în antecedente algodistrofie reflexă a umărului şi crize anginoase cu iradiere humerală.

Afecţiunile domului pleural determină dureri humerale, algodistrofia articulaţiei şi nevralgii cervico-brahiale C_8.

Colica biliară şi colecistita calculoasă pot determina dureri iradiate în umărul drept.

În faţa umărului dureros medicul trebuie să evite tentaţia atribuirii facile a diagnosticului de periartrită scapulohumerală, deoarece un caz din patru prezintă altă boală şi tratamentele agresive (infiltraţii, röentgenterapie) pot fi sever contraindicate.

Scanned with OKEN Scanner

LOMBALGIA TÎNĂRULUI

Frecventă în patologia clinică a pacienților de toate vîrstele, durerea lombară prezintă unele particularități la adultul tînăr, legate îndeosebi de posibilitatea existenței debutului spondilartritei anchilopoietice.

Durerea lombară se poate localiza strict la regiunea paravertebrală (lombalgie, lumbago) sau poate iradia fie descendent, pe traiectul teritoriului de inervație sciatică (lombosciatică), fie descendent și lateral (lombosacralgie).

Pacientul poate solicita consultul medical în trei situații clinice: imobilizat la pat cu impotență funcțională lombară totală, imobilizat parțial în poziții antalgice sau mobil normal, cu lombalgii, de obicei, în această situație, cronice.

Anamnestic trebuie să stabilim, după cercetarea antecedentelor personale (colici renale, fracturi vertebrale, deformări congenitale sau cîștigate ale coloanei, tuberculoză pulmonară, afecțiuni genito-urinare, intestinale, arteriale) caracterele durerii.

Un element important îl oferă stabilirea factorilor care au declanșat durerea acută: traumatism direct (lovitură, cădere), traumatism indirect (mișcare greșită, alunecare, torsiune), frigul (de obicei umed).

În lipsa acestor situații vom urmări orarul durerii. Orarul inflamator se caracterizează prin debut nocturn, în a doua jumătate a nopții, intensitate maximă dimineața la trezire, cînd se însoțește de redoare și cedare treptată prin mobilizare progresivă, cu accentuarea durerii și redoarei după menținerea mai îndelungată a unei poziții incomode. Orarul mecanic se diferențiază prin redoarea moderată matinală, exacerbarea progresivă a durerii în cursul zilei prin mobilizare ortostatism prelungit, transport de greutăți cu intensitatea maximă la sfîrșitul unei zile de lucru.

Intensitatea durerii este deosebit de variabilă și nu ajută diagnosticului, deoarece depinde de pragurile diferite de receptivitate algică a pacienților. Impotența funcțională totală, pozițiile antalgice (scolioze) și caracterul permanent al durerii constituie elemente de organicitate.

Durerea lombară poate surveni intermitent. Ea poate fi reprodusă prin provocarea unor poziții (flexie, decubit lateral, torsiuni), a unor mișcări (tuse, defecare, manevra Valsalva) sau prin percutarea unor zone și palparea unor puncte anatomice.

Durerea se poate atenua în anumite poziții căutate de bolnav, la căldura aplicată local, după repausul la pat sau prin folosirea unor medicamente (spre exemplu: rezolvarea durerii cu antispastice îndrumă diganosticul spre afecțiuni genito-urinare).

Sediul și iradierea durerii sînt elemente deosebit de importante pentru orientarea raționamentului clinic.

Durerea lombo-sacro-fesieră, îndeosebi atunci cînd are orar inflamator, sugerează elocvent debutul central al spondilartritei anchilopoie-

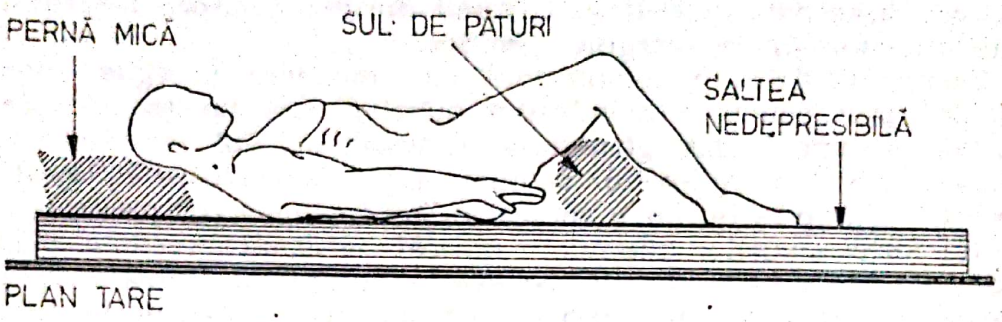


Fig 51. Schema poziției de relaxare vertebrală lombară maximă

tice. Uneori, în această boală, în cursul evoluției se remarcă iradieri pe teritoriul sciatic „în basculă", alternînd stînga-dreapta.

Durerea lombară bilaterală fixă, cu impotență funcțională majoră și contractură musculară paravertebrală sugerează lumbago acut.

Iradierea constantă (repetată) a durerii pe teritoriul sciatic se datorește suferinței disco-radiculare, întinderea sa putînd orienta clinicianul asupra sediului compresiunii (L_4-L_5 : pînă la maleola externă a gleznei ; L_5-S_1 : pînă pe marginea externă a plantei). Uneori durerea este înlocuită în aceste cazuri de parestezii, fulgurații, fasciculații musculare.

Debutul lombar unilateral, iradierea latero-antero-inferioară spre zona inghinală și organul genital extern, precum și asocierea polakiuriei sînt elemente foarte sugestive pentru colica nefretică.

Lombalgia se poate asocia anamnestic cu simptoame care ocupă un loc important în orientarea raționamentului clinic : febra (afecțiuni genito-urinare, afecțiuni intestinale, morbul Pott, neoplazii cu metastaze vertebrale, boli de sistem hematopoietic cu localizare vertebrală), frisonul (osteomielită vertebrală), paloarea acută (anevrism al aortei abdominale fisurat), claudicația intermitentă la membrele inferioare (arteriopatii, atenție la diferențierea de falsă claudicație sciatică), polakiuria, disuria (afecțiuni urinare), retenția de urină (prostata neoplazică), hematuria macroscopică.

Examenul obiectiv al coloanei urmărește : statica sa (poziția în ortostatism, relaxată, urmărind deformările, scoliozele, gibozitățile), mobilitatea (mers lent, flexie anterioară, laterală, posterioară, torsiune), prezența contracturii musculare paravertebrale, sensibilitatea proceselor spinoase și a articulațiilor sacro-iliace la percuție sau compresie.

Examenul clinic general trebuie să urmărească posibilitatea existenței unor afecțiuni cu determinări lombare la distanță (tumorile tiroidiene, paratiroidiene, ale sînului, adenocarcinomul prostatic, adenopatiile din cadrul unor boli de sistem hematopoietic, durerile osteocope și deformările din cadrul bolilor osoase generale — osteoporoze, osteomalacie, boala Paget).

De asemenea, anamneza și examenul clinic trebuie să stabilească prezența unor boli care contraindică utilizarea medicamentelor antiin-

flamatoare agresive : ulcerul gastric sau duodenal, ciroza hepatică, sindroamele hemoragipare, alergiile specifice.

Examenul fizic se completează cu : manevra Lasegue (elongaţia sciaticului prin ridicarea membrului inferior din poziţia de decubit dorsal la un unghi care generează durerea), studiul reflexelor osteotendinoase (abolirea reflexului achilian are mare valoare în localizarea compresiei discale la S_1, iar a celui rotulian în unele compresiuni L_4-L_5), controlul forţei grupelor musculare (mişcări cu contrapresiune, ridicarea pe vîrfurile plantelor, ridicarea pe călcîie), urmărirea hipoesteziilor cutanate pe traiectul durerii şi provocarea durerii prin compresie în punctele sciaticului (pliul fesier, fosa poplitee).

Investigaţiile de laborator trebuie să orienteze gîndirea clinică către diferenţierea, în primul rînd, a afecţiunilor degenerative (discovertebrale) de cele inflamatorii prin urmărirea testelor de inflamaţie (VSH, α_2-globulinemie, fibrinogenemie, leucocitoză). Atragem aici atenţia asupra faptului că o treime din debuturile centrale ale spondilartritei anchilopoietice nu se însoţesc de pozitivarea testelor de inflamaţie.

Pentru diagnosticul diferenţial al sindroamelor lombalgice se mai pot utiliza următoarele investigaţii biologice : fosfatazele alcaline, fosfatazele acide şi prostatice, fosforemia, fosforuria, calcemia, calciuria, uricemia, hemograma, puncţia medulară osoasă, examenul de urină, testele serologice pentru bruceloză, trichinoză, febră tifoidă, antigenul H.L.A., B_{27}, biopsie osoasă.

Explorările paraclinice care prezintă interes în investigarea lombalgiei sînt : electromiograma musculaturii inervate de sciatic, oscilometria membrelor inferioare, scintigrama articulaţiilor sacroiliace cu tehnetium ^{99}.

Cel mai important examen paraclinic este însă explorarea complexă radiologică a coloanei.

Radiografia standard, de faţă şi din profil, a coloanei vertebrale lombare poate indica şi localiza suferinţa discală sau osoasă. În acest caz se pot remarca : pensarea globală a spaţiului intervertebral ; osteofitoza vertebrală anterioară sau laterală ; bascularea corpului vertebral cu pensare asimetrică a spaţiului discal.

În cazurile rebele la tratament sau atunci cînd se suspicionează dezvoltarea unei tumori intrarahidiene se efectuează mielografia gazoasă (mai puţin sensibilă), sau sacoradiculografia lombară cu lipiodol ultrafluid hidrosolubil.

Discografia (injectarea substanţei de contrast în discul suferind) nu se practică în mod curent.

În cazul sindroamelor lombalgice la adultul tînăr radiografia articulaţiilor sacroiliace trebuie să însoţească orice investigaţie radiologică. Ea poate evidenţia artrita sacroiliacă bilaterală sau unilaterală, care semnează concretizarea diagnosticului de spondilartrită anchilopoietică, după excluderea altor etiologii ale suferinţei de la acest nivel.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru adultul tînăr, lombalgia se poate datora pe de o parte unor afecțiuni vertebrale inflamatorii (reumatismale), infecțioase, degenerative, traumatice, metabolice, neoplazice sau în cadrul unor boli de sistem hematopoietic. Pe de altă parte, lombalgia poate avea o explicație paravertebrală : genitală, renourinară, intestinală, arterială, reumatismală coxofemurală.

Spondilartrita anchilopoietică trebuie avută în vedere în cazul lombalgiei oricărui bărbat tînăr. Pentru afirmarea diagnosticului se parcurg etapele : de suspiciune (orarul inflamator al durerii lombosacro-fesiere, artritele periferice ale membrelor inferioare, subacute, rezistente la tratamentul penicilino-salicilic, iridociclitele recidivante), de orientare către boală inflamatorie (probe biologice de inflamație) și de confirmare (radiologic, prin evidențierea artritei tipice bilaterale sacro-iliace și biologic prin depistarea antigenului H.L.A., B. 27).

Afectarea inflamatorie sacro-iliacă bilaterală cu evoluție spre spondilartrita anchilopoietică, dar cu tablou articular periferic mai evident se remarcă și în cadrul : *sindromului Reiter* (uretro-ortro-conjunctivită cu sau fără enterită ; artropatii recidivante) ; *reumatismului psoriazic* (artrovertebropatii distructive evoluînd la pacienți cu psoriazis), manifestărilor reumatice din bolile inflamatorii intestinale — *rectocolita ulcerohemoragică, enterita regională Crohn, boala Wipple.*

Printre afecțiunile infecțioase un loc aparte îl ocupă *morbul Pott,* care poate cuprinde o vertebră lombară și determina abcesul paravertebral, diagnosticabil radiologic în faza de stare, dar supozabil la pacienții cu antecedente tuberculoase (pulmonare), subfebrili, cu i.d.r. la tuberculină intens pozitivă.

Spondilodiscitele infecțioase se întîlnesc rar. Reținatenția cele stafilococice (în cadrul septicemiilor), cele brucelozice și cele tifice. Suferința vertebrală apare în contextul clinic al bolii de bază.

La tineri, afecțiunile vertebrale degenerative au caracter profesional, traumatic sau sportiv.

Astfel, *discartroza vertebrală* lombară a fost întîlnită la halterofili, hamali, muncitori necalificați ridicători de greutăți mari.

Spondilolisteza apare la tineri, după traumatisme importante (accidente rutiere, căderi de la înălțime) și este parțial reversibilă prin manipulare vertebrală terapeutică și gimnastică medicală.

Hernia discală survine în urma unor traumatisme repetate pe terenul obezității, diabetului juvenil, diatezei urice sau bolilor congenitale ale țesutului canjunctiv. Tabloul său clinic, în cazul hernierii posterioare sau postero-laterale a nucleului pulpos cuprinde *sciatica discală* (paralizantă). Recunoașterea sa clinică trebuie efectuată prompt, pentru a permite neurochirurgului degajarea rădăcinii nervoase compresate (de obicei L_5) în vederea evitării paraliziei sciatice.

Herniile voluminoase pot genera sciatică bilaterală sau sciatică „în basculă", aceasta din urmă fiind însă mai caracteristică spondilartritei anchilopoietice agresive, distructive.

Scanned with OKEN Scanner

Deseori sîntem confruntaţi, în clinică, cu diagnosticul vertebral al unei sciatici. Pentru aceasta este necesară cunoaşterea situaţiilor în care nervul sciatic poate suferi algic şi prin afecţiuni nediscale : compresiuni tronculare extravertebrale, nevrită diabetică, injectări de substanţe medicamentoase în teaca nervului, traumatisme directe (plăgi), epidurită neoplazică sau infecţioasă, neurinomul cozii de cal.

Osteoporoza lombară determină dureri surde, cu orar mecanic, fiind, la tineri, consecinţa yatrogenă a corticoterapiei îndelungate pentru colagenoze, boli reumatismale cronice sau astm bronşic.

Pentru adultul tînăr suferinţa lombară poate surveni în cadrul unor boli generale : *sarcoidoza* (noduli vertebrali sau epidurali), *plasmocitomul malign, limfogranulomatoza malignă Hodgkin, leucozele* (îndeosebi cea limfatică cronică), *metastazele vertebrale* în neoplasmele micului bazin, testiculare sau de sîn.

În aceste cazuri, alături de cunoaşterea bolii de fond, examenul radiologic şi testele de osteoliză (fosfataze alcaline) servesc confirmării diagnosticului. În situaţiile dificile se practică biopsia osoasă prin puncţie-foraj sau intraoperator.

Lombalgia „funcţională" a sedentarului apare la obezi, dislipidemici, hiperuricemici cu caracter psihosomatic, fără a se putea evidenţia clinico-radiologic modificări patologice.

Afecţiunile extravertebrale (genito-urinare, digestive, arteriale) pot fi excluse prin examen medical complet, deziderat clinic esenţial pentru toate cazurile, inclusiv pentru banala lombalgie.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. ADAM, M., *Studium über Cryzotherapie Mechanism,* Zeits. Rheumaf., 1968, 27, 3-4, p. 102.
2. AHLBERG, D., *Intraarticular Injections with Radio-Gold in the treatment of Knee chronic Hidartrosis,* Acta rheum. scand., 1969, 15, p. 81.
3. ALPERT, E., *Pathogenesis of Arthritis Associated with Viral Hepatitis,* New Engl. J. Med., 1971, 285, p. 185.
4. AMOR, B., *L'apport de la vyrologie dans les rhumatismes inflammatoires,* Gaz. med. Fr., 1969, 76, 26, p. 4985.
5. AMOR, B., *HLA-W 27 : Un marquer du terrain genetique de la S.A.,* Rev. Prat. (Paris), 1975, 25, 35, p. 2775.
6. ANGELESCU, M., *Folosirea rațională a antibioticelor,* Ed. medicală, București, 1976.
7. ANSELL, B. W., WIGLEY, R.A.D., *Arthritic Manifestations in Regional Enteritis,* Ann, rheum. Dis., 1964, 23, 1, p. 64—72.
8. ANSELL, B., *Synovectomie,* Documenta Geigy, 1976.
9. *A.R.A., Primer on Rheumatic Diseases,* J. Amer. Med. Ass., 1973, 224, 5, p. 688.
10. ARINOVITCH, R., LOEWI, G., *Compare between Effects of two cytotoxics and Antilymphocytic-Serum on Immune and non-Immune Inflammation,* Ann. rheum. Dis., 1970, 29, 1, p. 32.
11. ARSENI, C., STANCIU M., *Discopatiile vertebrale,* Ed. medicală, București, 1970.
12. ASTORGA, G. P., WILLIAMS, R. C., *Altered Reactivity in Mixed Lymphocyte Culture of Lymphocytes from Patients with Rheumatoid Arthritos.,* Arthr. and Rheum., 1969, 12, 6, p. 547.
13. AUBIGNÉ, M. D'., *Colocvium sur la synovectomie en polyarthrite rhumatoide,* Rev. chir. orthop., 1966, 52, p. 703.
14. AUQUIER, L., PELTIER, A., PAOLAGGI, J. B., *La rhumatologie en 1963, 1964, 1965,* Rev. Prat. (Paris), 1966, 16, 18, p. 2423.
15. AUQUIER, L., PAOLAGGI, J. B., *La rhumatologie en 1969-1970,* Rev. Prat. (Paris), 1971, 21, 27, p. 3997-4020.
16. AUQUIER, L., PELTIER, A., PAOLAGGI, J. B., *La rhumatologie en 1971-1972, 1973,* Rev. Prat. (Paris), 1975, 25, 35, p. 2717-2738.
17. BACH, J. F., DELRIEU, F., DELBARRE, F., *Le phenomene de la rosette rhumatoide,* Presse med., 1970, 78, 7, p. 301.

Scanned with OKEN Scanner

45. BRICOURT, F., *Virus de la choriomeningite lymphocitaire et maladie chronique*, Nouv. Presse Med., 1972, 1, 33, p. 2169.
46. BRUCKNER, I., *Diagnosticul lupusului eritematos diseminat*, Med. Internă (Bucureşti), 1967, 19, 7, p. 783.
47. BRUCKNER, I., *Etiopatogenia reumatismelor inflamatorii cronice*, Med. Internă (Bucureşti), 1969, 21, 5, p. 519.
48. BRUNEMARK, P. I., *Synovectomy in rheumatoid arthritis*, Acta rheum. Scand., 1967, 13, p. 161.
49. BURNET, M., *Cellular Immunology*, Melbourne University Press, Cambridge University Press, 1969.
50. CABANEL, G., *Les intolerances digestives des antiinflamatoires recentes en rhumatologie*, Rhumatologie, 1971, 23, 6, p. 207.
51. CALABRO, J. J., AMANTE, C. M., *Indometacin in Ankylosing Spondilitis*, Arthr. and Rheum., 1968, 11, 1, p. 56.
52. CALABRO, J. J., AMANTE, C. M., *Prognosis in Ankylosing Spondilitis*, Arthr. and Rheum., 1968, 11, 3, p. 471.
53. CALABRO, J. J., MALTZ, B. A., *Ankylosing Spondilitis*, New. Engl. J. Med., 1970, 282, 11, p. 606.
54. CAMUS, J. P., CROUZET, J., *Les pieges du diagnostic au cours de la P.R.*, Rev. Prat. (Paris), 1973, 23, 57, p. 5079.
55. CARTER, M., *Effect of Corticotrophyn Treatment on pituitar-adrenal function*, Ann. rheum. Dis., 1970, 29, 1, p. 73.
56. CASSAN, P., BERGUE, A., LEVY, R., *L'arterite temporale*, Conc. med., 1976, 98, 15, p. 2213.
57. CATS, A., *Significance of Positive Test for R.F. in the Prognosis of rheumatoid arthritis*, Ann. rheum. Dis., 1970, 29, 254.
58. CAYLA, J., *Aur^{198} colloidal dans le traitement des hydarthroses au cours de la polyarthèrite rhumatoide*, Rev. Rhum., 1967, 34, 7—8, p. 311.
59. CHABOT, J., *Les consultations journalieres en rhumatologie*, Masson et Cie. Paris, 1965.
60. CHALMER, T. N., *The General Management of R.A.*, The Practitioner, 1972, 208, 5, p. 1243.
61. CHAMBERLAIN, A., *Effect of Autologous IgG at Rhumatoid Arthritis Patients*, Ann. rheum. Dis., 1970, 29, 2, p. 173.
62. CHASSAT, Y., *La cyclophosphamide a petites doses dans le trathament prolongee des rhumatismes inflamatoires severes*, Rev. du Rhum., 1968, 35, 12, p. 721.
63. CHELLOUL. N., AMOUROUX, J., ROUJEAU, J., *Problemes diagnostiques des vascularites nodulaires dites specifiques*, Sem. Hopit. Paris, 1969, 45, p. 2585.
64. CIOBANU, V., *Problema bolilor prin autoagresiune*, Med. Internă (Bucureşti), 1957, 12, p. 178.
65. CIOBANU, V., *Aspecte anatomoclinice ale patologiei degenerative vertebrale*, Med. Internă (Bucureşti), 1962, 14, 7, p. 501.
66. CIOBANU, V., STOICHIŢA, M., TEICAN-GHEORGHIU, M., *Studii asupra interrelaţiilor dintre fibrinogen şi polizaharide în unele stări patologice*, Stud. Cercet. med. int., 1962, 3, 6, p. 785.
67. CIOBANU, V., *Dermatomiozită şi cancer*, Stud. Cercet. med. int, 1963, 4, 6, p. 817.
68. CIOBANU, V., STOICHIŢĂ, M., GHEORGHIU, M., OPRESCU, C., *Cercetări asupra patogeniei endocarditei experimentale*, Med. Internă (Bucureşti), 1964, 14, 6, p. 695.

Scanned with OKEN Scanner

93. DAVID-CHAUSSÉ, J., *Le resultat du sevrage cortisonique en polyarthrite rhumatoide*, Rev. Rhum., 1968, 35, 9, p. 724.
94. DEBRAY, H., DENIMAL, CL., BARBEAN. Fl., *Les formes de debut anormal du rhumatism articulaire aigu*, Gaz. med. Fr., 1963, 70, 2, p. 277.
95. DEGOS, R., *Le pronostic et le traitement des sclerodermies*, Rev. Prat. (Paris), 1975, 25, 25, p. 2003.
96. DEGUILLAUME, R., *Etat actuel du traitement par un peptide corticotrope de synthese, le tetracosactid-retard*, Presse Med., 1971, 79, 6, p. 233.
97. DEGUILLAUME, R., *Quelle est la valeur de l'ACTH dans la prevention et le traitement de l'insuffisance surrénale postcortisonique ?*, Presse Med., 1971, 79, 21, p. 965.
98. DEICHER, H., *Zum Rheumatoid Arthritis Therapie mit Zytostaticum*, Zeits Rheumaf., 1969, 28, 1-2, p. 21.
99. DELBARRE, F., *Etude clinique et experimental de la ragocitose synoviale*, Path. et Biol., 1966, 14, p. 796.
100. DELBARRE, F., *La synoviorthese*, Rev. du Rhum., 1968, 35, 1-2, p. 1.
101. DELBARRE, F., BONTOUX, D., SAPORTA L., *Bases physiopathologiques de la goutte*, Rev. Prat. (Paris), 1969), 19, 26, p. 3693.
102. DELBARRE, F., *Le traitement des rhumatismes par la synoviorthese*, Rev. Prat. (Paris), 1969, 19, 18, p. 2737.
103. DELBARRE, F., *La synoviorthese par les radio-isotopes a la main et au poignet*, Vie medicale, 1970, 51, p. 4667.
104. DELBARRE, F., *La synoviorthese*, Rhumatisme, 1971, 1, 289.
105. DELBARRE, F., DELRIEU, F., *Le GO, P., Le test des rosettes rhumatoides dans les rhumatismes chroniques infantiles*, Nouv. Presse med., 1971, 1, 24.
106. DELRIEU, F., *La rosette rhumatoide*, Rev. du medicine, 1971, 12, 26, 1713.
107. DIACONESCU, N., VELEANU, C., KLEPP, H. J., *Coloana vertebrală*, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.
108. DIMITRIU, C. GH., *Reumatologie clinică*, Ed. medicală, Bucureşti, 1960.
109. DIMITRIU, C. GH., NESTOR, R., *Contribuţii la studiul reumatismului Sokolski-Bouillaud — forma dislocantă*, Med. Internă (Bucureşti), 1963, 15, 7, p. 803.
110. DIMITRIU, C. GH., NESTOR, R., TIEGERMANN, T., *Guta reumatoidă*, Med. Internă (Bucureşti), 1964, 16, 6, p. 641.
111. DIMITRIU, C. GH., *Limitele nosologice ale lupusului eritematos diseminat*, Med. Internă (Bucureşti), 1967, 19, 6, p. 771.
112. DIMITRIU C, GH., *Bolile colagenului*, Ed. medicală, Bucureşti, 1968.
113. DIMITRIU, C. GH., NESTOR, R., *Aspecte nosologice în poliartrita reumatoidă*, Med. Internă (Bucureşti), 1969, 21, 5, p. 313.
114. DIMITRIU, C. GH., *Actualităţi în domeniul bolilor reumatismale şi colagenozelor*, Med. Internă (Bucureşti), 1972, 7, p. 685.
115. DIMITRIU, C. GH., ZEANA, C., *Corticoterapia în medicina internă*, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.
116. DOMENJOS, R., *The Pharmacology of Antirheumatic Agents in Rheumatoid Arthritis* în *Rheumatoid Arthritis*, Ed. Academic, Press, New York, 1971, p. 513.
117. DUBOIS, E. L., *Prise en charge d'un malade ateint de lupus eritemateux disseminée*, Rev. Prat. (Paris), 1976, 26, 13, p. 1021.
118. DUDLEY-HART, E., *Analgesics and Non-steroid Antiinflammatory Agents in Rheumatic Diseases*, The Practitioner, 1972, 208, 10, p. 1243.

Scanned with OKEN Scanner

143. GOCKE, D. J., *Association between Polyarteritis and Australia Antigen*, Lancet, 1970, 2, p. 1149.
144. GODEAU, P., HERREMAN, G., WECHSLA, B., *Aspects cliniques et evolution du lupus erythemateus*, Rev. Prat. (Paris), 1976, 26, 13, p. 929.
145. GOLDING, J. R., *The Treatement of Ankylosing Spondilitis*, The Practitioner, 1972, 208, 1243, p. 57.
146. GOLDMAN, J. A., HESS, G., *Treatement of R.A.*, Bull. Rheum. Dis., 1970, 21, p. 608.
147. GOODMANN, J. R., *Virus-Like Structures in Lymhocytes of Patients with Systemic and Discoid Lupus Erythematosus*, Ann. intern. Med., 1973, 79, p. 396.
148. GREAVES, M. W., *Inhibition of Prostaglandin Biosyntesis by Corticosteroids*, Brit. Med. J., 1972, 2, 5805, 83.
149. GRUNDBACHER, F. J., *Human chromosome x quantitative regulator of plas matic level of IgM*, Science, 1972, 176, p. 311.
150. GUERIN, B., KAHN, M. F., *Facteurs de la coagulation et inflammation articulaire*, Rev. Rhum., 1970, 37, 4, p. 335.
151. GUIRAUDON, C., *L'apport de la biopsie synoviale dans le diagnostic des monoarthrites*, Rhumatologie, 1971, 23, 7, p. 271.
152. GUIRAUDON, C., *Interet de la ponction-biopsie synoviale dans le diagnostic des monoartrites rhumatismales du genou*, Rhumatologie, 1972, 24, 1, p. 28.
153. GUIRAUDON, C., *Aport des examens histologiques au diagnostic de la P.R.*, Rev. Prat. (Paris), 1973, 23, 57, p. 5123.
154. GYÖRKEY, F. L., *A morfologic Study on the Occurence and Distribution of Structures Ressembling Viral nucleocapsids in Collagen Diseases*, Amer. J. Med., 1972, 53, 2, p. 148.
155. HADDING, N., *The Complement System : Biochemistry and Fonction*, Documenta Geigy, 1975.
156. HAMERMANN, D., *Initiating Factors in R.A.* în *Rheumatoid Arthritis*, Ed Academic Press, New York, 1971, p. 489.
157. HEMMER, P., GAMP, A., *R.A. Zell in Synovium der Arthritis und Arthrosis*. Zeits. Rheumaf., 1968, 27, 7-8, p. 261.
158. HENRARD, J. C., *Les medications anti-inflamatoires courantes*, Presse med., 1970, 78, 26, p. 1205.
159. HEWITT, J., ESCANDE, J. P., *Revision des critéres diagnostiques du syndrom de Behçet*, Presse Med., 1971, 79, 20, p. 901.
160. HITZIG, W. H., *Phagocytose normale et pathologique*, Triangle, 1973, 12, 2, p. 57.
161. HOLLANDER, M. D., LEE, J., *Arthritis and Alied Conditions*, Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1966.
162. HOLLANDER, J. L., *News studies on the Pathogenesis of Inflamation in Rhumatoid Arthritis*, Arthr. and. Rheum., 1966, 9, 9, p. 678.
163. HUBAULT, A., *Y-a-t-il des céphalées d'origine rhumatologique ?*, Conc. Med., 1975, 97, 7, p. 1063.
164. JANOFF, A., SHAEFFER, S., *Les mediators de l'inflamation dans les lyzozomes leucocitaires*, Nature. 1967, 213, p. 144.
165. JERSON, J. D., *The present Status of Crysotherapy*. The practitioner, 1972, 208, 1243, p. 28.
166. JOHNSON, J. S., *Rheumatoid Arthritis 1970—1972*, Ann. int. Med., 1973, 78, p. 937.

Scanned with OKEN Scanner

240. RAMPON, S., *Etude opthalmologique des malades traitées avec antipaludiques de synthese*, Rev. Rhum., 1970, 37, 3, p. 233.
241. RAVAULT, P., VIGNON, G., *Rhumatologie clinique*, Ed. Masson et Cie, Paris, 1956.
242. RENIER, J. C., *Les immunodepresseurs dans rhumatologie*, Rev. Prat. (Paris), 1969, 19, 18, p. 2781.
243. RENIER, J. C., *Le rhumatisme palindromique*, Rev. Rhum., 1969, 36, 11, p. 583.
244. RICCABONA, G., *Behandlung der Rheumatischer Synovitis durch articuläre Gaben von 198* Au. *Kolloid*, Nuclear medizin, 1970, 9, 3, p. 279.
245. ROBERT, L., *Les glycoproteines tissulaires*, Presse med., 1971, 79, 50, p. 2277.
246. ROITT, I. M., *Role of Delayed Hypersensitivity in R.A.* în *Rheumatoid Arthritis*, Ed. Academic Press, New York, 1971, p. 445.
247. RUDDY, S., GIGLI, I., AUSTEN, K, F., *The complement System of Man*, N. Engl. J. Med., 1972, 287, p. 489.
248. RUFFIE, R., *Notre experience dans synoviorthese a l'ytrium*^{90}, Rhumatisme, 1971, 23, 5, p. 161.
249. RUFFIE, R., de MANDE, F., *Actualités therapeutiques en matiere de P.R.*, Rev. Prat. (Paris), 1969, 19, 31, p. 77.
250. RYCKEWAERT, A., *Les reactions d'immunité retardée au cours de la polyarthrite rhumatoide*, Presse med., 1970, 78, 29, p. 1307.
251. RYCKEWAERT, A. PELTIER, A., *Ethiopatogenie de la P.R.*, Rev. Prat. (Paris), 1971, 21, 27, p. 4102.
252. SAHND, M. A., COHEN, A. J., *Effect of aspirin ingestion on ascorbic-acid levels in Rhumatoid Arthritis*, Lancet, 1971, 1, p. 937.
253. SAMS, W. M., *Action Mechanism of Chloroquine*, Proc. Mayo. Clin., 1967, 42, 300.
254. SANY, J., *Immunité cellulaire vis-a-vis des IgG nondenaturées au cours de la P.R.*, XIII International Congress of Rheumatology, Kyoto, 1973, Ed. Excerpta medica, 1973, 12.
255. SAPORTA, L., *Sclerodermies generalisées*, Rev. Prat. (Paris), 1975, 25, 25, p. 1937.
256. SCHÄCHTER, A., *Diagnosticul bolilor reumatismale şi de colagen*, în *Diagnosticul bolilor interne*, sub red. Rîmniceanu, R., Ed. Medicală, Bucureşti, 1973.
257. SCHARER, I., *Prevenirea trombozelor prin aspirină*, Klin. Wochenschr., 1969. 47, p. 1318.
258. SCHMID, F. R., *Arteritis in Rheumatoid Arthritis*, Amer. J. Med., 1961, 30, p. 56.
259. SCHUMACHER, H. R. jr., *Tubular paramyxovirus-like structures in synovial vascular endotelium*, Ann. rheum. Dis., 1970, 29, p. 455.
260. SCHUMACHER, H. R., KITHION, A. C., *Synovitis of recent onset*, Arthr. and. Rheum., 1972, 15, p. 465.
261. SCOTT, J. T., *The place of streroids in the treatement of rheumatic diseases*, The Practitioner, 1972, 208, 1243, p. 18.
262. SEIGNALET, J., *Les antigenes H.L.A. dans la polyarthrite chronique rhumatismale*, Nouv. Presse med, 1972, 1, 32, p. 2097.
263. SERRÉ, H., *Detection du F.R. par la technique des rosettes rhumatoides*, Rhumatologie, 1971, 23, 4, p. 141.
264. SERRÉ, H., *Perturbations immunologiques au cours de la polyarthrite rhumatoide*, Sem. Hopit. (Paris), 1972, 48, 5, p. 4328.
265. SERRÉ, H., SANY, J., *Semiologie clinique et evolution de la polyartrite rhumatoide*, Rev. Prat. (Paris), 1973, 23, 57, p. 5059.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor : col. ing. I MARINESCU
Tehnoredactor : GH. CUCOȘ

Bun de tipar 08.09.1978. Apărut 1978. Tiraj 9250. exemplare. Hîrtie tip I A de 70 g/m². Format 16/70×100. Coli tipar 18. B 178.

Tiparul executat sub comanda nr. 2259 la
Întreprinderea poligrafică „13 Decembrie 1918"
str. Grigore Alexandrescu nr. 89—97
București,
Republica Socialistă România

Scanned with OKEN Scanner

Cu spirit metodic și discernământ critic autorul ameliorează clasificarea românească a bolilor reumatice și abordează fiziopatologic terapia reumatismelor inflamatorii, domeniu în care are meritul unei cunoașteri superioare a sinoviortezei. Informat la zi, conferă complementului seric un capitol cuprinzător și clar și nu omite din arsenalul terapeutic achiziția cea mai recentă, imunomodularea. Personalitatea cărții este marcată de spiritul clinic în care este prezentat raționamentul diagnostic, de efortul izbutit de sinteză a unui vast aparat bibliografic și de stilul limpede ce decurge dintr-o înțelegere adîncă a materialului mînuit.

Prof. dr. docent VICTOR CIOBANU
Președintele Societății române de reumatologie

Scanned with OKEN Scanner